

国立水俣病研究センター年報

第 15 号
平成 6 年度

環境庁
国立水俣病研究センター

平成 6 年度年報の発刊にあたって

当研究センターは、水俣病に関する総合的医学研究機関として昭和53年10月に設置され、以来16年が経過しました。その間、昭和61年9月に「有機水銀の健康影響に関する WHO 協力センター」に指定されました。

当研究センターは発足以来、水俣病および有機水銀中毒症に関する総合的な調査・研究を実施してきました。また、これら研究活動の成果については国内外の学術集会、学術誌等に発表し、高い評価を受けておりますが、これはひとえに、環境庁をはじめ関係省庁、大学および地元関係諸機関のご指導とご援助によるものであり、改めて厚くお礼申し上げます。

本年度は、世界各地で有機水銀または無機水銀による健康被害が起こっている現状を踏まえ、昨年11月末から12月始めにかけて、日伯科学技術協定に基づいてリオ・デ・ジャネイロ連邦大学との共催で「アマゾン河流域における水銀による環境汚染と健康影響に関する国際ワークショップ」を、ブラジルのリオ・デ・ジャネイロ市で開催し、その Proceedings を刊行いたしました。当センターでは、地球環境研究の一環として平成 5 年度から開始された地球環境研究総合推進費を活用し、アマゾン河流域における水銀汚染の調査を継続しています。

各研究部における調査研究の年次計画も、順調に進捗しております。それらの成果については、国内外の学会に発表しております。本年度も例年の如く、国内外の見学者、研修者の受入れ、外部講師によるセミナー、研究員による研究集会、「水俣病に関する総合的研究班」との共催による第10回合同ワークショップ等を開催いたしました。

水俣病はその発生から約40年を経過し、本病を巡る諸問題は重大な転機を迎えており、当センターの将来についてもまた、重大な時期を迎えております。私どもはこのような状況に適切に対処するため、研究活動の一層の推進をはかり、水俣病被害者の方々や各方面のご要望に応え、また WHO 協力センターの業務をとおして国際協力の実践にも努力する所存です。

年報は創刊以来15号を重ねました。この年報は、平成 6 年度における当センターの業務と研究活動をご理解いただくため、その概要をとりまとめたものです。

なお、本年 3 月 31 日をもって加藤寛夫所長が退官されましたので、前所長の退官の辞を掲載させて戴きました。

今後ともご支援とご協力を賜りますようお願い申し上げます。

平成 7 年 6 月

国立水俣病研究センター

所長 滝澤 行雄

退官の辞

平成元年7月に国立水俣病研究センター（国水研）に奉職してから本年3月まで5年9か月にわたり国水研の皆様には大変お世話になりました。この機会を借りて御礼申し上げます。また長期間原爆被害者の疫学的調査にはたゞさわっておりましたが、水俣病研究と直接かかわりがなかった私を暖かく迎えて指導・協力していただいた環境庁、水俣病研究班、熊本大・鹿児島大、地元の医師会・水俣病関係諸機関の皆様には心から感謝しております。3代目所長として家を傾かせる事もなく無事に滝澤先生にバトン・タッチ出来て安堵しております。



振り返って見ますと国水研をとりまく研究環境にも在任中に大きな変化がいくつかありました。長い間膠着状態にあった水俣病問題も、着任後間もなく環境庁の水俣病総合対策の立案・実施を契機として前進し始め、国水研が熊本大・鹿児島大と協同で津奈木町住民を対象に以前から実施してきた追跡調査が、水俣病対策の一つの柱である地域住民の健康管理事業のモデルとして役立っております。臨床部を中心に解析中の津奈木町調査は、コホートの追跡調査として老化や成人病研究の貴重な資料でもあり、結果が期待されます。

国水研は水銀研究に関するWHOの協力センターに指定されておりますが、従来国際交流はあまり活発ではありませんでした。しかし、近年ブラジル・アマゾンでの金採掘に起因する水銀汚染の実態が明らかにされるにつれ、環境および人への健康影響が問題となり、国水研に技術援助が求められたのを契機にブラジルとの国際交流が活発になりました。関連する国際会議も一昨年環境庁・国水研とWHOの共催で開かれ、昨年はリオ大学と共にブラジルで開かれました。アマゾンでは米国、ECがすでにブラジルと共同調査を行っており、日本も短期間の調査ではなく、一つの拠点で長期間共同調査を行うべき時期に来ている事を痛感させられました。また、水銀に対する感受性の高い胎児期の汚染調査も行う必要があり、WHO協力センターとしても、国際交流・技術援助が望まれています。

基礎的研究も有機水銀中毒に関連のある研究題目を幅広く選んで自由に活発に行われており、独創的な研究も少なくありません。環境庁の支援、示唆もあり研究者が科学技術庁などの研究助成金を得て、国立環境研究所をはじめとする他の大学・研究所の研究員と研究交流を活発に行うようになりました。このように若手研究者が自由に、そして自主的に研究を開拓しておりますことは国水研の将来の飛躍を約束しているように思えてなりません。

各部間共同研究も津奈木町調査や、サルを用いた有機水銀の微量・長期間曝露実験も昨年から病理学者（主任研究企画官）の参加を得て活発に行われるようになりました。このような共同研究をするさいに私が心掛けている事は「和して同じからず」であります。

近頃水俣病問題の解決が近づいていることをうかがわせる新聞記事が多くなりました。国水研の将来構想も今までにいくつかの試案が作られてきましたが、必然的に外的変化に対応せざるを得ないと思います。最終決定までに研究所内外の議論をつくし、賢明な選択をされる事を祈ってやみません。

最後になりましたが、国水研の皆様の健康と研究の飛躍的発展を祈っております。

平成7年6月

前 国立水俣病研究センター所長

加藤 寛夫

目 次

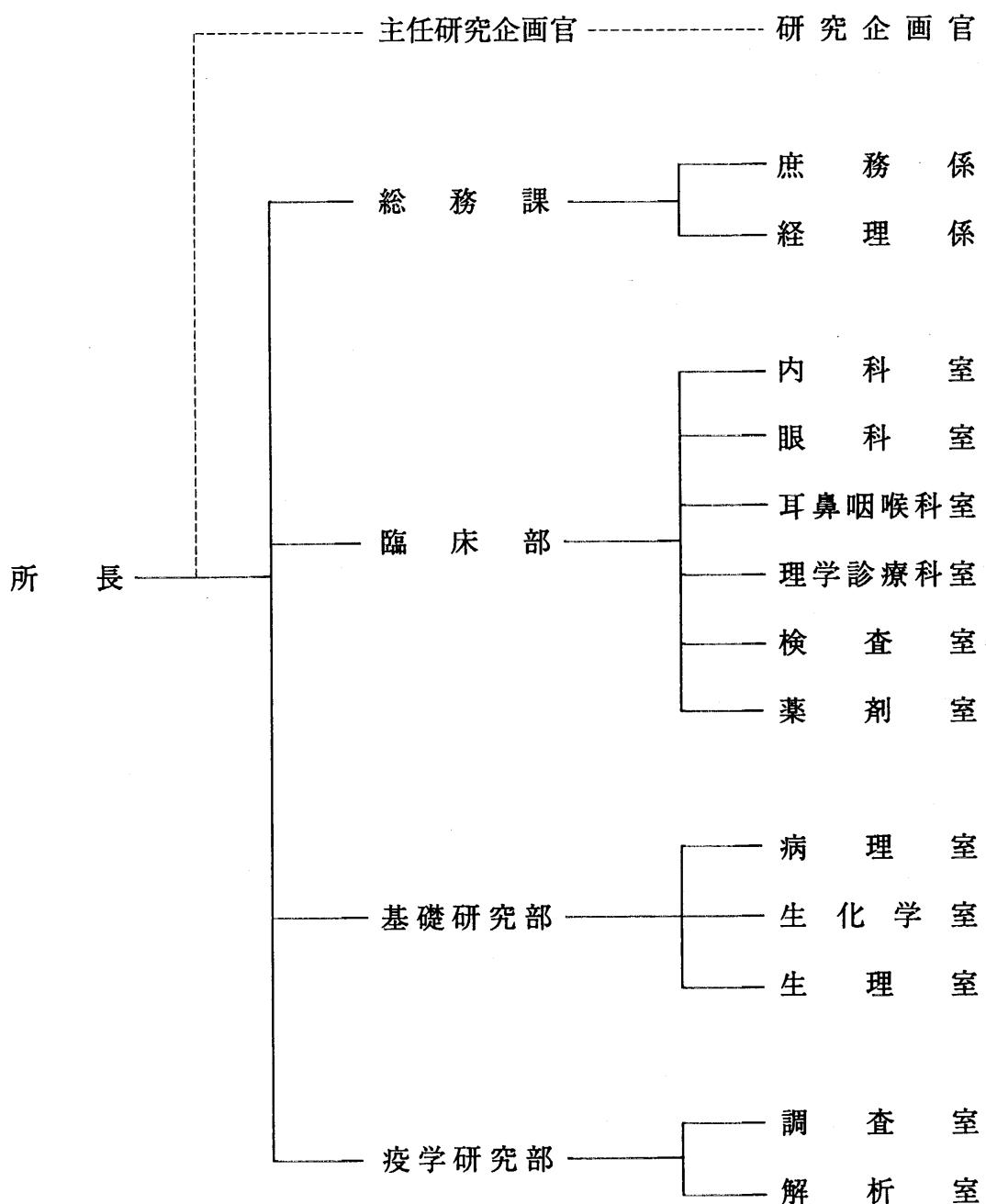
1. 組織構成	1
1. 組織	1
2. 職員構成	2
2. 調査研究	3
1. 臨床部	3
2. 基礎研究部	9
3. 疫学研究部	16
3. 研究発表一覧	22
1. 臨床部	22
2. 基礎研究部	25
3. 疫学研究部	28
4. 所内セミナー記録	32
5. 合同ワークショップ	41
6. 国際シンポジウム	42
7. 所内研究発表会記録	46
8. 客員研究記録	47
9. 共同研究記録	49
10. 委員会報告	50
11. 国立水俣病研究センターの概要	53
1. 予算	53
2. 定員	53
3. 主要施設整備状況	54
4. 主要機器整備状況	55
5. 図書および文献等の整備状況	57
6. 施設配置図	58
附 1. 人事異動	59
附 2. 主な来訪者	60

1. 組織構成

1. 組織

国立水俣病研究センターの組織は、研究部門としての臨床部・基礎研究部・疫学研究部と事務部門としての総務課との3部1課11室2係からなっており、平成6年度末の定員は27名で、今後当初構想の38人体制へ向けて逐次拡充を図ることとしている。

また、主任研究企画官及び研究企画官を設置し、センターの所掌事務のうち重要事項を掌らせている。



2. 職員構成（平成7年3月末日）

所長	技官	加藤 寛夫	検査室	技官	宮本 謙一郎
主任研究企画官	(併) 同	二塚 信晃	検査技師	同	尾光 治
研究企画官	(併) 同	杉原 弘	薬剤室長	同	寺川 由紀子
同	(併) 同	納光弘	事務補佐員	同	立花 真理
同	(委) 同	藤木素士			
○ 総務課					
課長	事務官	山下洋一	○ 基礎研究部		
庶務係長	同	花木成信	基礎研究部長	技官	中野篤浩
	同	山内義雄	病理室長	同	桑名貴
経理係長	同	吉川清文	主任研究員	同	梶原裕二
	同	松本和也	生化学室長	同	安武章
事務補佐員	岩坂美秋		研究員	同	足立達美
	同	嶋本淑子	生理室長	同	中村彦恵
	同	中島ゆかり	研究員	同	中山元
	同	森山佳寿美	事務補佐員	寺川和代	
○ 臨床部					
臨床部長	技官	衛藤光明		同	城山佳
内科室長	同	若宮純司		同	柿本真紀子
医師	同	池上真人	○ 疫学研究部		
看護婦	同	宮本清香	疫学研究部長	技官	赤木洋勝
眼科室			調査室長	同	坂本峰至
研究員	(併) 同	古吉直彦	研究員	同	
耳鼻咽喉科室			研究員	同	
研究員	(委) 同	神崎順徳	解析室長	同	渡邊正夫
理学診療科室長	(併) 同	有村公良	情報解析係長	同	
理学療法士	(委) 同	深水英俊	事務補佐員	作田惠理	
作業療法士	同	松本美由紀		同	原口浩

(定員27名 現員23名 欠員4名)

2. 調 査 研 究

1. 臨 床 部

研 究 の 概 要

臨床部は水俣病の経過観察を含めた症候学的研究および治療法の研究を中心に、水俣病に関する臨床医学的調査研究を行っている。

主要な研究テーマは下記の通りである。

1. 水俣病の病像に関する研究
2. 水俣病の治療法に関する研究
3. 水俣病症候の客観的評価に関する研究
4. 有機水銀中毒症の臨床生化学的研究

本年度は中村昭範が鹿児島市鴨池病院に赴任となり、重要な研究スタッフが欠けたのは臨床部にとって痛手であった。しかし、研究面では大きな成果があった。すなわち、松本美由紀は水俣病患者が寝たきりになりやすい傾向を持つことを明らかにして訪問での看護やリハビリテーションの重要性を明確にした。また、宮本清香は水俣病患者の平均余命と生活状況との関係を明確にするため健康危険度評価に関する調査に入り、看護研究にとっての一方向性を開発しようとしている。つぎに、実験的研究としては宮本謙一郎は神経筋接合部のアセチルコリン放出能の低下を証明するとともに、有機水銀中毒が一酸化窒素に関係することを証明した。村尾光治は臨床部として重要な研究テーマとなるサルの実験を確立するためサルの行動観察の基礎を確立しつつある。池上真人はビタミンEが腎臓へのメチル水銀の組織障害を遺伝子レベルで抑制することを明らかにするとともに小脳顆粒細胞への抑制効果が酸化的ストレスによって生じる可能性を見出した。また、中村昭範は有機水銀により小脳顆粒細胞にアポトーシスが誘発されることを明確にした。臨床的研究としては、若宮純司は短潜時体性感覚誘発電位においてN_aの振幅が低下していることを明確にし、慢性軽症型での末梢神経障害を明確にした。その他、熊本県の健康管理事業に協力することで水俣病の解決にも寄与している。

今後、水俣病問題が解決に大きく動くことが予想されるため、一層の努力が要求されるものと思われるが、臨床部一同、粉骨碎身してゆくつもりである。

若宮 純司

水俣病患者における体性感覚誘発電位

若宮 純司 宮嶋 誠二

体性感覚誘発電位(SEP)によって水俣病患者の感覚障害を客観的に把握しようという試みがなされてきた。現在までのところ、初期の典型例で、N_aの消失が報告されているが、慢性例での一定した所見は得られていない。そこで、明水園入園中の水俣病患者(M群)18名(平均年齢74歳)、対照者(C群)18名(平均年齢74歳)のSEPを比較検討した。SEPはJONESらの方法

を用い、右側のN₉(Erb点)、N₁₃(第7頸椎棘突起)、N₂₀(大脳皮質感覺野)について頂点潜時、頂点間潜時、振幅を測定した。結果は頂点潜時、頂点間潜時に有意差はなかった。振幅についてはN₉で有意にM群が低下しており、他は有意差はなかった。

以上より、慢性軽症型では大脳皮質の障害は誘発電位を変化させるほど大きくないものの、末梢神経が障害されている可能性があると考えられた。

有機水銀が知能に与える影響に関する研究

若宮 純司 池上 真人 中村 昭範
宮本謙一郎 二塚 信

有機水銀が知能に与える影響については充分な検討がなされていない。また、汚染地区の実態についても不明のままである。そこで、津奈木町住民検診において1236名に長谷川式簡易痴呆スケールを行い、正答率を地区別で比較したところ、男性では4桁逆唱で漁村部62%、山村部80%、引き算(93-7)で漁村部63%、山村部91%と漁村部の方が有意に悪かった。女性では総理大臣名で漁村部87%、山村部97%と漁村部の方が有意に悪かった。認定別比較では男性は有意差なく、女性では居住場所名で漁村部78%、水俣病患者99%と漁村部の方が有意に悪かった。解答時間については一定の傾向なく、有意差もなかった。総得点を地区・認定・性別に比較すると30点にピークがある山型を示すという健常人での報告と同じ分布であった。以上より、男性では漁村部に軽い知能障害が多いことが疑われるものの有機水銀の影響は考えにくいと思われた。今後、スケールの感度などを考慮してさらに検討をすすめる必要があると考えられた。

有機水銀の神経に及ぼす影響に関する研究

若宮 純司 池上 真人 中村 昭範
宮本謙一郎 二塚 信 有村 公良

水俣病患者の神経症状の推移や影響範囲の知見については各研究者まちまちであり、明確ではない。そこで、鹿児島大学第3内科教室および熊本大学公衆衛生学教室と協同して津奈木町住民約700名について神経所見のフルスタディを行った。現在解析中である。

有機水銀の動脈硬化に及ぼす影響に関する研究

若宮 純司 池上 真人 中村 昭範
宮本謙一郎

有機水銀の動脈硬化に及ぼす影響については結論が得られておらず、特に脳血管障害について

は社会的問題ともなっている。そこで、津奈木町住民40才以上の基本検診対象者について3年間の罹患病名から脳血管障害に関する有病率を算出し、地区別・性別比較を行った。その結果、漁村部では男性13%（449名中60名）、女性7%（562名中38名）、山村部では男性5%（187名中10名）、女性6%（200名中11名）であった。いずれの地区も報告されている有病率1～2%より高く、特に男性では漁村部が極端に高かった。今後、データベースのマッチングを行って認定別比較をする予定である。

メチル水銀中毒における神経筋接合部伝達障害の検討

宮本謙一郎 竹永 智 有村 公良
若宮 純司

水俣病患者では、脱力や筋力低下等の臨床症状が見られる。また、灌流実験で神経筋接合部のアセチルコリン放出能の低下が報告されている。そこで本年度は、メチル水銀中毒ラットで神経筋接合部伝達障害が生じるか否かを検討した。塩化メチル水銀を5mg/kg/日で12日間連続経口投与し、投与終了後7日目にメチル水銀中毒特有の体重低下、筋トーネス低下、後肢交差現象を認めた時点で、横隔神経-横隔膜筋標本を用い、横隔神経をガラス微小電極で電気刺激し、運動終板付近の筋線維で記録する細胞内ガラス微小電極法で、微小終板電位（MEPP）と終板電位（EPP）を測定した。quantal contentは、平均EPP振幅を平均MEPP振幅で除して算出した。

その結果、メチル水銀中毒ラットでは、MEPPの自発放電頻度および振幅の増加、また、quantal contentの低下が認められた。以上の事より、メチル水銀中毒における神経筋接合部伝達障害の存在が確認された。

メチル水銀中毒における細胞障害への一酸化窒素の関与

村尾 光治 宮本謙一郎

メチル水銀中毒において、小脳顆粒細胞が著しく脱落することが知られている。この細胞層はNOラジカル合成酵素を豊富に有する細胞（NOS-c）が多くみられる。また、脳でNOSを生成するニューロンは全ニューロンの2%に過ぎないが、このニューロンが他細胞を殺してしまうことがあることから本中毒にNOの関与が示唆される。本年度は、小脳顆粒細胞を用いてメチル水銀がNOに及ぼす影響について検討を試みたところ、NOの代謝物であるNO₂、NO₃の増加がみられNOへの影響が観察された。今後in vivoでのNO関連事象への影響を詳細に検討する予定である。

水俣病患者の在宅ケア法の開発に関する研究

宮本 清香 松本美由紀

我々は患者訪問を行う中で、水俣病患者は様々な症状に悩まされながらも、“長生き”の傾向にあるのではないかという印象を受けています。そこで今回健康危険度評価（HRA）を用い、水俣病患者の健康年齢を算出し、健常者と比較検討することにしました。健康危険度評価（HRA）とは個人のライフスタイル（飲酒や喫煙、食生活、運動など）や健診情報（身長、体重、血圧、血液などの健診結果）をわが国の疫学統計データにあてはめて解析したもので、現在の「健康年齢」や「死亡確率」などを評価するものである。

対象は津奈木地区住民の認定患者と非認定者（申請者を除く）とし、ヘルスウォッチング質問票を用いて個別訪問による情報収集を行うこととした。現在データを収集中である。

訪問患者の日常生活自立度調査

松本美由紀 宮本 清香

現在訪問している患者75名のうち、65歳以上の老人30名について厚生省の判断基準「老人の日常生活自立度（寝たきり度）判定基準」を用いて調査したところ、平成5年12月には公共交通機関を利用し外出する（J-1）が36.7%、町内くらいの距離なら外出している（J-2）が30%、介助により外出しどんどベッドから離れている（A-1）が10%、屋内ADLはほぼ自立しているが、日中寝たきりで外出の頻度も少ない（A-2）が16.7%、ADLは介助を要し、車椅子移乗も介助を要す（B-2）が3.3%、ADL全介助で寝返りのみ可（C-1）が3.3%、寝返りも不可（C-2）は0%であった。1年後の平成6年12月には、J-1が36.7%、J-2が23.3%、A-1が13.3%、A-2が20.0%、B-2、C-1が3.3%、C-2が0%となった。両年度を比較するとJ-1は変化がなかったがその他のランクは各々低下する者がおり結果的に低率となっていた。この傾向は全体の13.4%が入院となったことをみても明白である。また入院の原因は、感冒や転倒による骨折である。

また、Jランクでは88.8%が何らかの役割や趣味を持っているが、Aランクでは33.3%、B、Cランクではそれらを持つ者はいなかった。

以上より、水俣病患者は体調のわずかな変化で短期間に寝たきりの状態へ移行しやすいこと、ランクの低下と共に社会的役割など生活に張りを持たせる要素も減少していく傾向にあることがわかった。しかし、この傾向をくい止める対策はなされていないのが現状である。したがって、訪問看護の意味は大きく、今後、患者訪問における日頃の体調のチェック、栄養・運動に関する指導と実践、およびQOLの観点からのリハビリテーション指導（役割や趣味の開発など）日常生活自立度を維持向上させるのに必要な指導内容に検討を行っていくことが必要と考えられた。

メチル水銀による細胞死への Apoptosis の関与とその抑制に関する検討 ーその 1ー

中村 昭範 池上 真人 宮本謙一郎
村尾 光治 若宮 純司 安武 章
藤山 二郎

前年度はラットを使用した実験系において、有機水銀による細胞傷害には、高濃度の水銀によって短期間に引き起こされる細胞死である necrosis と、比較的低濃度の水銀によってやや遅れて引き起こされる細胞死である apoptosis のパターンがある可能性を報告した。今年度はこの細胞死の apoptosis のメカニズムを、初期培養した小脳顆粒細胞と線維芽細胞を用いた実験系で検討した。その結果、形態学的には核の凝集や遍在が小脳顆粒細胞において著名に認められたのと比較して線維芽細胞ではその頻度は低かった。また DNA end label による DNA fragmentation も小脳顆粒細胞においては著名に認められたが線維芽細胞ではその頻度は低かった。さらにこれらの細胞より DNA を抽出し、電気泳動による DNA fragmentation の確認も行ったが、これに関しては現時点では陽性所見を得られていない。

以上の結果より、培養細胞による検討でも有機水銀による細胞死に apoptosis が関与している可能性が示唆されたが、遺伝子レベルでの更なる検討が必要と思われる。

メチル水銀による細胞死への Apoptosis の関与とその抑制に関する検討 ーその 2ー

池上 真人 中村 昭範 宮本謙一郎
村尾 光治 若宮 純司 安武 章
藤山 二郎

前年度は、アポトーシスに特徴的所見の一つとされている、DNA 断片化をきたしている細胞を *in situ* で観察する方法 (TUNEL 法、Gavrieli et al. 1992) を用いて、実験的有機水銀中毒ラットの各部位の組織について検討を行った。その結果、腎臓、肝臓、大脳などの組織と比較して、小脳顆粒細胞において、DNA 断片が選択的に生じており、有機水銀中毒において認められる選択的神経細胞障害にアポトーシスが重要な関わりを持っていることを示した。今年度は、このアポトーシスを、抗酸化剤であるビタミン E で抑制することができるかを、TUNEL 法を用いて検討した。

方法は 9 週齢の雄 Wister ラットに 5 mg/kg B.W./日の塩化メチル水銀を単独で投与した系、それに加えて 150 mg/kg B.W./日のビタミン E を同時投与した系、対象コントロールとしてなにも添加しない系の 3 系を設定した。12 日間の経口投与後 15 日目に、4% 中性ホルマリンで還流固定を行いパラフィン切片を作成し、大脳、小脳、肝臓、腎臓の標本を TUNEL 法を用いて検討した。その結果、メチル水銀投与ラットはすべて投与終了後 7 日目までに体重減少や後肢交差、筋緊張低下などの神経症状を示した。中枢神経における検討において、小脳組織では、HE 染色によって小脳顆粒細胞にピクノティックな細胞を認めるとともに、TUNEL 法では、小脳顆粒細胞に前年度の報告と同様に多数の陽性細胞を認め、DNA 断片が生じていることを確認した。また大脳組織の視野領野や感覚領野においては TUNEL 法での陽性細胞を認めなかった。腎臓では、

近位尿細管周囲に高く細胞の浸潤を伴う炎症性変化を認め、同部位に TUNEL 法陽性細胞を認めた。肝臓においては TUNEL 法陽性細胞はほとんど認められなかった。

ビタミン E 同時投与ラットにおいては、体重減少や、後肢交差、筋緊張低下などの神経所見は全く認められなかった。しかし、中枢神経における検討では、小脳顆粒細胞に、メチル水銀単独投与の系において認められたのと同程度の TUNEL 法陽性細胞を認め、ビタミン E 投与による DNA 断片の抑制効果は認められなかった。これに対し腎臓では、近位尿細管周囲で認められた炎症性変化は有意に減少し、同部位で認められた TUNEL 法陽性細胞もほとんど認められなかつた。

以上の結果より、*in vivo* における検討では、抗酸化剤であるビタミン E は、少なくとも小脳顆粒細胞における DNA 断片は抑制することができないが、腎臓における組織傷害は組織病理学的に抑制し、同部位の DNA 断片化過程をも抑制できることが示された。

メチル水銀による選択的細胞傷害機序の検討

池上 真人 中村 昭範 安武 章
若宮 純司

前年度はビタミン E は培養細胞において容量依存的に有機水銀の細胞傷害を抑制し、その効果は有機水銀に対して高感受性であるとされている小脳顆粒細胞において顕著であることを報告した。

本年度は、有機水銀による小脳顆粒細胞傷害のこのビタミン E による抑制の機序をさらに検討する目的で、有機水銀に対する細胞傷害が有機水銀への曝露時間によってどのような影響を受けるかを検討した。

方法は、正常人皮膚線維芽細胞と、生後 7 日の新生 Wistar ラット小脳より分離培養した小脳顆粒細胞を用い、培養液中に有機水銀を最終濃度 $10 \mu M$ から $0.001 \mu M$ になるように段階希釈して加えた系を作成した。これを、有機水銀単独の系、ビタミン E $100 \mu g / ml$ を同時投与した系、対照としてなにも添加しない系の 3 系を作成し、 $37^\circ C$ で培養し、培養開始 1 日後、4 日後、7 日後、10 日後、14 日後にニュートラルレッド法を用いて有機水銀に対する LD₅₀ 値を求めることによって、有機水銀感受性を検討した。

その結果、有機水銀に対する LD₅₀ 値は、細胞種に関係なく時間軸に反比例して減少することが明らかであった。しかし、正常人線維芽細胞を用いた実験系ではその減少が比較的穏やかであったのに対して、小脳顆粒細胞では指數関数的に減少し、培養 10 日後の両者の LD₅₀ 値の差は約 600 倍であった。これにより、小脳顆粒細胞の有機水銀に対する選択的細胞傷害性が高いことがわかる。また、10 日から 14 日間という長期にわたる培養における小脳顆粒細胞の LD₅₀ 値は、数 nM のレベルであり、低濃度の有機水銀でも有機水銀に曝露する時間が長いほど、小脳顆粒細胞は傷害を受けることが明らかとなった。また、ビタミン E は、正常人線維芽細胞、ラット小脳顆粒細胞の両方における有機水銀の細胞傷害を顕著に抑制し、この効果は、有機水銀に曝露する時間が長期であっても認められた。

したがって、ビタミン E の作用機序を考えると、有機水銀による細胞傷害に、急性期、慢性期ともに酸化的ストレスが関与している可能性があると考えられる。

2. 基 础 研 究 部

研 究 の 概 要

基礎研究部は水銀化合物の生体内毒性発現機構及び環境中におけるこれらの水銀の動態に関する研究を行なってきた。生体影響については、胎児毒性の解明を目標にして胎児期及び新生児期動物への影響について、また中毒の機序解明及び予防を目標に毒性修飾要因について検討を行なった。一方環境中における動態については、水俣湾底質中水銀耐性菌の水銀分解遺伝子の特性や水環境中における原子状水銀のイオン化機構等を検討した。

主要な研究テーマと進捗状況

1. 胎児毒性に関する実験発生学的研究
 - 1) メチル水銀の遺伝毒性評価法
 - 2) 胎児形成期胚の細胞毒性評価法の開発
2. メチル水銀の生体内動態及び毒性の修飾因子に関する研究
 - 1) メチル水銀の感受性に影響を与える要因の検討
 - 2) メチル水銀の生体内無機化に関する研究
3. メチル水銀の血液中水銀キャリアに対する影響
4. 水銀による環境汚染、特に海洋細菌への影響に関する研究
5. バイオテクノロジーによる高濃度水銀生体試料のスクリーニング法に関する研究
6. バイオテクノロジーを利用した水銀汚染環境浄化の基盤技術の開発に関する研究
7. 水銀の環境内変換に関する研究
8. 生体内における水銀と必須元素の相互作用に関する研究

病理室では水銀化合物の胎児毒性並びに後世代影響について発生学的研究を行なっている。1の1)の課題においては、次世代を担う生殖巣に焦点を絞り実験動物を用いて発生初期における生殖巣構成細胞に対するメチル水銀の毒性を解析することを目標として、本年度は始原生殖細胞の培養液を開発し発生途上の羊膜類胚（ニワトリ）を用いて各発生段階の胚由来の細胞株を世界に先駆けて樹立することができた。1の2)の課題においては、*in vitro*の実験法の不完全な所を改善する為に胎児の細胞を*in vitro*に取出し数日間培養しその細胞が分化する場所と時期に再び胎児に戻す実験系を開発している。本年度はこれまでのX線による脳室帯細胞間結合の破壊と再構成による脳室内注入細胞の取り込み実験から、更に最終的な分化を観察する為のマーカーを持つ細胞即ち挿入突然変異で作られた外来の遺伝子を胎児期から全身で発現する系統を検討した。また、桑名 貴が本年度後期より新技術事業団・さきがけ研究21【遺伝と変化】領域において課題【異種間キメラでの始原生殖細胞の移住メカニズムと分化】のもと研究を開始した。梶原裕二是一年間の英国留学を終え本年度後期から本務に復帰し、主任研究員に昇格した。

生化学室ではメチル水銀の生体内動態及び毒性修飾因子に関する研究を行なっている。これまでにメチル水銀の動物実験で性差、年齢差、系統差等を明らかにしてきた。2の1)の課題においては低蛋白質栄養の中毒への影響を検討して、低蛋白食で水銀の体外排泄が低下し組織の水銀濃度が上昇し、その結果毒性の発現が促進されることを明らかにしてきた。本年度はメチル水銀の組織移行と尿中排泄に關係する血漿の低分子分画の水銀レベルと尿中含硫アミノ酸レベルを検

討し、低蛋白食によるメチル水銀の体内動態の変化が含硫アミノ酸の欠乏によることを明らかにした。2の2)の課題においては生体内におけるメチル水銀の無機化の機構解明を目的とし、これまでに動物実験においてメチル水銀の無機化に活性酸素が関与することに無機化の主要臓器が肝臓であることなどを明らかにしてきた。本年度はメチル水銀の無機化をまずラットの分離肝細胞を用いて検討したが有意な無機水銀の生成を観察できず、次に肝切片を用いた反応系で検討し顕著な無機水銀の生成を観察できた。本反応系は生体内における無機化反応を検討する上で有用なモデルと考えられる。3の課題においてはメチル水銀の毒性発現の作用機序を分子レベルで解明することを目的として、本年度はメチル水銀中毒時におけるグルタチオンとシステインの挙動を詳細に検討しメチル水銀毒性に対する防御反応と考えられるグルタチオンの肝臓から血中への分泌促進、それに続く腎臓における合成亢進を観察した。

生理室では環境中における水銀と水銀化合物の動態解明を目的として、水銀化合物の形状変換に関する耐性菌の分類学的並びに分子生物学的研究と、水中における水銀のイオン化に関する化学的要因の解明を行なっている。4の課題においてはこれまでに水俣湾周辺海域における水銀耐性菌の動向を明らかにし、これらの細胞による水銀化合物の形状変換機構に関する分子生物学的解析を進めている。本年度は水俣湾底質より分離した7群の多重水銀揮発化細菌の遺伝子解析を行い正確な制限酵素地図を作成した。また中村邦彦はこの課題の業績により、1994年度の日本環境科学会学会賞の論文賞を受賞した。5の課題においては水銀分解細菌の水銀還元能を利用した生物学的水銀分析法の開発を進めている。本年度は測定に用いる水銀分解菌の活性化法を確立しX線フィルム法の感度を上げ頭髪で10ppmの濃度まで測定可能にした。6の課題は研究センターの重点研究として本年度から開始され水銀汚染の処理技術の開発を目指す。7の課題も新規に開始され、本年度は水環境中に原子状水銀が投入された場合のイオン化に関する因子について検討し、チオール化合物等の水銀イオンに親和性の強い物質が存在すると見掛け上の酸化反応が促進し、水銀イオンの生成量が増大することを明らかにした。

中野 篤浩

メチル水銀の遺伝毒性評価法

桑名 貴 梶原 裕二 高橋 慎司
保田 叔昭

胎児に対するメチル水銀の遺伝毒性を詳細に検討することの必要性は、IPCS90でも指摘されている通りである。本研究では、次世代を担う生殖巣に焦点を絞り、実験動物を用いて発生初期における生殖巣構成細胞に対するメチル水銀の毒性を解析することを目標とした。発生過程における生殖巣形成過程へのメチル水銀の影響を実験動物を用いて解析しようとする時、以前は母体経由、もしくは直接胚にメチル水銀を投与する方法しかなかった。ただしこの場合には、生殖巣を構成する細胞に対する直接的な影響なのか、他組織（または胚全体）への影響からくる二次的影響なのかが判定できない。本年度は、次世代に直接反映される生殖細胞に対する直接の毒性影響を評価する実験系を改良し、毒性評価法としての有用性を検討するために、発生途上の羊膜類胚を用いて以下の研究を行った。

将来の生殖細胞の祖細胞である始原生殖細胞（Primordial Germ Cells ; PGCs）の単離精製法、培養液、凍結保存の条件等について改良すると共に、単離した PGCs を *in vitro* で長期培養して増殖させる条件を検討した。単離法に関しては単離用の培養液の組成を変更することによって始原生殖細胞の生存率を約70%から約96%にまで向上できた。培養液の開発を行って、ニワトリ胚とウズラ胚の血液解析を行った結果をもとに α -MEM 培養液を基本として改良を重ねた結果、鳥類胚用の培養液（KAhl-medium）を開発した。これを用いて、ニワトリ胚の各発生段階の胚由來の細胞株を世界に先駆けて樹立することができた。これは、ニワトリ始原生殖細胞の培養にとって不可欠と考えられる膜結合型 SCF (stem cell factor) を産生するニワトリ胚細胞株を得たことを意味している。樹立細胞株を用いての始原生殖細胞の大量培養については現段階で研究遂行中である。

神経細胞遊走期の大脳脳室帯への異種細胞の導入

梶原 裕二 桑名 貴 井上 稔

発達中の大脳や小脳の発生とその障害機構を検討するために、妊娠中期のマウスを用い外来の神経細胞の移植の可能性について、以下の検討を行った。

妊娠13、14日のマウスに1グレイのX線を照射した。6時間後、マウスを麻酔、腹部を切開した。子宮筋を切開して胎児を露出させ、正確に第4脳室にオスミウムで固定した培養細胞や粒子を注入した。その後、腹部を閉じ、妊娠を継続させた。妊娠19日に胎児を取り出し、移植した細胞の大脳への取り込み、大脳皮質帯への移動を観察した。

今回のX線照射では、6時間後、大脳の脳室帯の結合が壊され、神経芽細胞の多くは細胞死を示していた。30例の胎児を胎盤をつけたまま腹腔内に取り出し、細胞・粒子を注入した結果、18例（60%）の胎児が妊娠19日まで妊娠を継続した。生存した胎児では脳室帯の細胞は再生され、神経細胞の大脳皮質への移動も正常に起こっていた。それらの胎児の中で11例で脳室帯に移植した細胞や粒子が取り込まれ、さらに8例で脳室帯を離れ大脳皮質近くの中間層に移動していた。これらの結果は、大脳の脳室帯の破壊と再生に伴って外来の神経細胞を移植できること、またそれらの正常に神経細胞の移動・分化の経過に乗る可能性が示唆される。

今まで、発達中の神経細胞やそれを支持するグリア細胞を外来の遺伝子でマーキングする方法はいくつか報告されている。しかし、大脳に回復不可能な外科的な傷を残さず、外来の神経細胞自身を導入する方法は哺乳類では今まで報告されていないので、今回示した、脳室帯の再生に伴って移植する方法は極めて画期的なものと思われる。しかも、脳室帯に留まらず、ホストの神経細胞の遊走と一緒に大脳皮質に移動する点は、移植細胞に本来の分化過程を経過させる上で評価できる。

メチル水銀の生体内脱メチル化機構-培養組織を用いた検討

安武 章 足立 達美 須田 郁夫
平山紀美子

これまでラットを用いた実験から、投与したメチル水銀（MeHg）が主として肝臓で脱メチル化反応を受けること、またその反応がある種の活性酸素分子の存在により促進することがわかつた。しかし、肝臓で生成した無機水銀がやがて循環系を経て腎臓に至り、その一部が排泄されることを考慮すると、肝臓で生成した量を正確に把握することは容易ではない。また、これらの実験において、活性酸素の產生系の修飾を期待して用いた薬物のなかには、期待通りの結果でのなかつるものもあり、このことは薬物の肝臓への移行率にも問題があると考えられる。以上の問題点を解決するために、本年度は肝臓の培養系を用いて実験を行った。

まず、ラット肝臓をコラーゲン消化後、遠心分離により肝細胞培地を調製した。培養2日目に MeHg ($10\mu M$) を負荷し、その後の脱メチル化反応を追跡したが、生成した細胞内無機水銀の割合は24時間後でも総水銀の0.1%にも満たず、*in vivo* の実験でラットに MeHg を投与した場合の値 (2.5% / 6時間) よりもはるかに低いものであった。この結果から培養肝細胞で *in vivo* における無機化反応を再現することは不可能と考えられた。

次に、より *in vivo* に近いモデルとして、肝切片を用いた系について検討した。肝切片への水銀の取り込みに要する時間を節約するために、予め MeHg を投与したラットの肝臓から切片を調製した。ラットに MeHg ($10\mu \text{モル}/\text{kg}$) をシスティン抱合体として静注し、ペントバルビタール麻酔下、15分後に門脈より還流し、肝臓を分離した。この投与条件では、肝臓の水銀値が10分以内に平衡に達することを予備的に確認している。肝臓は氷冷下でブロックに切断、組織スライサーによって、厚さ約0.5mmの切片とした。切片を 37°C 、 $95\% \text{O}_2 / 5\% \text{CO}_2$ の条件下で L-15 (10mM Hepes, pH 7.4) 培地中でインキュベートした。肝臓の分離からインキュベートの開始までの時間は30分とした。4時間のインキュベーションの後、切片を秤量し、1.15%の塩化カリウム中でホモジナイズして、その一部からベンゼン抽出法により無機水銀試料を調製した。切片中の総水銀と無機水銀値を測定すると同時に、一部の水銀は培地中に放出されるため、培地中の総水銀と無機水銀も測定した。インキュベート開始時の切片中総水銀値は $1.3 \sim 1.5 \mu \text{g/g}$ であり、そのうち $0.7 \sim 0.9\%$ が無機水銀として検出された。その後のインキュベーションでは、少なくとも4時間は脱メチル化反応がほぼ直線的に進行し、そのときの切片中無機水銀の比率は $2.5 \sim 3.5\%$ に達した。培地中には系全体の約30%の水銀が検出されたが、無機水銀の比率には切片中と差が認められなかった。本反応系は肝臓における MeHg の無機化反応を検討する上で適したモデルと考えられるので、今後本モデルを用い、活性酸素产生系を修飾しうる薬物の脱メチル化反応に及ぼす効果等について検討していく予定である。

メチル水銀の亜急性毒性に対する食餌性タンパク質量の影響（Ⅱ） —含硫アミノ酸補給の効果—

足立 達美 安武 章 平山紀美子

これまでの研究から、食餌性タンパク質量はメチル水銀の生体内動態に影響することが明らかとなった。さらに、低タンパク食（Low Protein Diet, LPD）にコントロール食（Normal Protein Diet, NPD）のレベルまで含硫アミノ酸を補給した飼料（Amico Acid Supplemented Diet, ASD）を用いた実験から、LPD群におけるメチル水銀の生体内動態の顕著な変化は、LPD中の含硫アミノ酸の欠乏が大きく影響していることもわかった。ASD群では、メチル水銀投与24時間以内の短期間の実験では、尿中水銀排泄速度および脳への水銀の移行速度がNPD群やLPD群と比べて顕著に速かった。これより、ASD群にメチル水銀の長期曝露を行うと、前者は中毒の軽減に、後者は中枢毒性の増大に結びつくという矛盾した結果が予測できた。無毒性量のメチル水銀を連続投与（20μモル/kg/日）した場合、中毒の発現はLPD群がNPD群に対して早かつたが、ASD群については明らかではなく、水銀の動態と毒性の関係を知ることが必要と考えられた。

まず、中枢毒性の指標として運動障害が観察されるまでの期間と生存期間を調べると、ASD群は他の2群より短く、中毒が早く起こることがわかった。脳の水銀濃度は、常にASD群が最も高く、これが中枢毒性の早い発現に結びついたと考えられた。腎臓の水銀濃度は、7日以内でプラトードに達し、その後ではASD群と他の2群の間では差は見られなかった。しかし、腎障害の指標である血漿の血液尿素窒素量の上昇は、ASD群（10日）、LPD群（14日）、NPD群（23日）の順番で観察された。尿中水銀排泄量は、ASD群が実験の初期の段階では最も高かったが、その減少の開始時期は腎毒性の発現時期とほぼ一致して最も早かった。これらの結果より、ASD群では腎臓のメチル水銀に対する感受性が変化した可能性も考えられた。

以上の結果から、含硫アミノ酸のみ過剰に摂取するとメチル水銀の亜急性毒性に対する感受性が高くなることが明らかとなった。この原因として、脳への水銀蓄積速度が上昇した結果その臨界濃度へ早く達したことおよびメチル水銀に対する腎臓の感受性が増大したことが示唆された。

水俣湾の*Bacillus*属細菌の有機水銀分解遺伝子

中村 邦彦

細菌の水銀分解遺伝子 *mer* オペロンは、*merR*, *merT*, *merP*, *merA*, *merB*などで構成されている。*merA*は、塩化第二水銀などの2価の水銀化合物を、揮発性の金属水銀に変換する酵素（レダクターゼ）を作る遺伝子であり、*merB*は、有機水銀化合物の炭素と水銀の結合を切断する酵素（リアーゼ）を作る遺伝子である。有機水銀化合物が分解される場合には、最初に、リアーゼが働いて、有機水銀化合物の炭素と水素の結合を切断し、2価の無機水銀を生成し、その後、この2価の水銀が、レダクターゼによって、揮発性の金属水銀に変換され、その環境より除去される。

昨年度は、水俣湾の78株の *Bacillus* 属の有機水銀分解細菌の水銀分解遺伝子が、サザンプロットハイブリダイゼーション法により、7群に分類されることが明らかになった。また、このうちの30株を含む1群の水銀分解遺伝子の制限酵素による切断地図は、アメリカのマサチューセッツ湾底質より分離された有機水銀を分解する *Bacillus* 属細菌と同一であることが明らかになった。

本年度は、この7群の細菌の *merA* 遺伝子、*merB* 遺伝子などのDNAをPCR法により合成し、その長さを決定することにより、有機水銀分解遺伝子の正確な制限酵素地図の作成を行った。

増幅された *merA* 遺伝子の大きさは、7群で差異がなく、ボストン湾底質より分離した *Bacillus* 属細菌の *merA* 遺伝子と同様に1892bpであることが推定された。また、*merB* 遺伝子の大きさも、7群で差異がなく、ボストン湾底質より分離した *Bacillus* 属細菌の *merB* 遺伝子同様に654bpであることが推定された。さらに、*merA* 遺伝子と *merB* 遺伝子の間の区域は、ボストン湾底質より分離された *Bacillus* 属細菌と同じで、1893bpであることが推定された。以上の結果とサザンプロットハイブリダイゼーションの結果より、水俣湾の *Bacillus* 属細菌の有機水銀分解遺伝子の正確な制限酵素地図の作成ができた。

水銀の環境内変換に関する研究 —水環境中における金属水銀の酸化について—

山元 恵 中村 邦彦 中野 篤浩
芳生 秀光 安藤 哲夫 秋葉 澄伯

水環境中のメチル水銀生成において、Hg⁰が初発の水銀である場合、Hg²⁺のメチル化に先立つ Hg⁰の酸化が必須のステップである。本研究は、水環境中における Hg⁰ の酸化に関する環境因子・メカニズムについて検討を行い、水銀の環境内動態及び生物濃縮に関する基礎研究を目的とする。

初めに実験室内において Hg⁰ の酸化メカニズムを評価するモデル系を構築した。反応は、反応液 10 mL と Hg⁰ 10 μL の存在下において 50 mL ガラスバイアル中で行い、25°C、暗所、100 rpm で振とうした。Hg⁰ 酸化の評価は、諸条件下の反応液において生成した Hg²⁺ を測定することにより行った。すなわち、反応液中の Hg⁰ を窒素ガスのバーリングにより除去した後に、溶存する Hg²⁺ を還元気化法を用いて分析した。

種々検討を行った結果、SH 化合物の存在下において Hg⁰ が酸化され、Hg²⁺への変換が促進されることが判明した。さらに検討を進めたところ、キレート化合物 EDTA の存在下においても同様に Hg⁰ の酸化が促進されることが明らかになった。

これらの実験結果をもとにその酸化メカニズムについての考察を行った。すなわち水溶液中ににおいて溶存酸素等の影響により Hg⁰ が溶け出して Hg²⁺ が生成された後、両者の間で平衡状態に到達する。そこに SH 化合物などの Hg²⁺ に親和性の高い物質が存在すると、“SH 化合物-Hg²⁺” といった安定な複合体が形成され、Hg²⁺ の還元速度 ($Hg^{2+} \rightarrow Hg^0$) の低下が起こるために、結果として平衡が酸化方向 ($Hg^0 \rightarrow Hg^{2+}$) にシフトし、Hg²⁺ の蓄積が起こると考えられる。

以上の結果を環境科学的な観点より考察すると、Hg²⁺ に親和性の高い物質の存在下において Hg⁰ の酸化が促進される可能性が明らかになり、イオン化した水銀が様々な環境因子によりメチ

ル水銀へ変換しうることを考慮に入れるに、水銀の生物濃縮や自然界における水銀の動態を考察する上で重要な結果であると考えられる。

生体内における水銀と必須元素の相互作用に関する研究

中野 篤浩 坂本 峰至 三森 文行
岩田 孝吉 安藤 哲夫

メチル水銀と必須元素の体内分布や代謝等における相互作用を検討して、メチル水銀の毒性発現の機序解明と解毒法開発の為の基礎的知見を得ることを目的とする。

本年度は、ラットにメチル水銀を投与し続けると餌の摂取量が減り体重が減少し運動量も減少していくことに着目し、必須微量元素であるヨウ素を構成成分とする甲状腺ホルモン（トリヨードチロニン）とメチル水銀の相互作用を検討した。

Wistar系雄性ラット（12週令）にメチル水銀を 5 mg Hg/kg/day の割合で、トリヨードチロニンを $5 \mu\text{g/kg/day}$ の割合で連続10日間同時投与しそれ以降は後者だけを一日置きに投与した。体重変化はメチル水銀単独投与群、メチル水銀-トリヨードチロニン併用投与群とも5～6日頃から減少し始め併用投与群の方がより強く減少した。餌と水の摂取状況であるがメチル水銀単独投与群は10日頃までに餌は殆ど食べず少量の水銀を飲むだけになる。併用投与群の方も餌と水の摂取量は減少するが、メチル水銀投与終了時でも投与開始前の $1/5$ から $1/10$ の摂取量を維持し12日目頃から回復傾向を呈し死亡する二日ぐらい前でよく摂取した。後肢交差現象はメチル水銀単独投与群では15日頃から始まり18日までに全て発現し、併用投与群では17日から始まり19日までに50%に発現し残りは発現しなかった。毛の色も併用投与群が色艶が良かった。また身体をつかんだ時にメチル水銀単独投与群はスポンジ様の感覚がするのに対して、併用投与群は硬く力強く感じられた。生存率はメチル水銀単独投与群が25日で17%、30日で0%、併用投与群ではそれぞれ67%、33%だった。メチル水銀単独投与群の11日目の血漿甲状腺ホルモン活性を測定したがメチル水銀の影響は見られなかった。また11日目における小脳と大脳における水銀濃度はメチル水銀単独投与群で 16.86 ± 1.38 , 14.48 ± 1.72 , 併用投与群で 14.06 ± 0.88 , $11.04 \pm 0.84 \text{ ppm}$ となり前者が有意に高かった。

以上のようにトリヨードチロニンの投与は、体重減少は促進するが餌や水の摂取量を増大し、生存期間を伸長し、水銀の脳中移行に抑制的に働いた。

3. 疫 学 研 究 部

研究 の 概 要

疫学研究部においては、有機水銀による環境汚染とそれに起因する地域住民の健康影響の解明を目的として、汚染地域を中心環境及び住民に関する各種疫学資料の収集、解析を実施するとともに、メチル水銀毒性の量-影響関係等を明らかにすることを目的とした実験、疫学的研究、水銀の環境汚染とその人体影響評価のための新しいモニタリングシステム並びに疫学的調査手法の開発に関する研究を実施してきた。さらに、最近新たな水銀汚染問題として世界的関心事となっている金採掘に伴うアマゾン河流域の汚染実態を把握するため、当研究部が中心となり、 ブラジル、リオ・デ・ジャネイロ連邦大学、秋田大学、横浜市立大学等の協力の下に昨年度から3年間にわたる環境庁地球環境研究総合推進費による調査研究を行っている。このほか当研究部では当研究センターの大型電算機の管理運営の業務も行っている。

なお、当研究部では今年度の初めに中野篤浩調査室長が当研究センター基礎研究部へ、また、平成7年1月には、金城芳秀主任研究員が厚生省国立がんセンター研究所へそれぞれ転出し、当研究部の研究業務遂行上、多大な支障を来たしたことは否めない。

当研究部の研究課題と進捗状況は以下の通りである。

1. 水俣病認定患者等の疫学的特性に関する研究
2. 水銀汚染地域住民の死亡率および死因等に関する疫学調査研究
3. 胎児並びに新生児の発育成長に及ぼすメチル水銀の影響に関する研究
4. メチル水銀による脳細胞障害メカニズムに関する研究
5. 水圈における水銀の動態に関する研究
6. 水銀の生体および環境モニタリングに関する研究
7. アマゾン河流域における水銀汚染に関する研究

水俣病認定患者の疫学特性に関する研究ではとくに水銀摂取量-反応関係および水俣病罹患の危険因子に関する研究並びに追跡調査の基礎資料を得ることを目的としている。今年度は、胎児期の水銀曝露指標の一つとして臍帯についての情報を収集し、水銀値とともに個人情報の補完作業を行い、さらに前年度同様八代海沿岸地域の保存臍帯の新規収集を進めている。

水銀に汚染された地域と水銀に汚染されなかった地域の人々の死亡状況を比較する死因調査に関しては、従来行ってきた本籍地のある市町村に集められる死亡届の資料による調査に関して、住所地のある保健所を通じ集められる死亡個票による調査の可能性について検討を行った。

また、水銀に関するシミュレーションでは、毛髪の濃度から摂取した水銀濃度を推定することを試みた。

胎児並びに新生児の発育成長に及ぼすメチル水銀の影響に関する研究においては、胎児性水俣病の疫学研究と平行してラットの胎児並びに新生児期のメチル水銀中毒における量-反応関係の解明を進めている。また、ラット新生児にメチル水銀を投与して、脳の発達過程における中枢神経障害を中心に新生児期におけるメチル水銀による影響の特性を明らかにしつつある。また、メチル水銀による脳神経細胞障害機序として興奮性アミノ酸動態と細胞内 Ca^{2+} 動態との関連性について検討を行っている。

水圏における水銀の動態研究では環境中でのメチル水銀の生物濃縮に至る機構並びにそれらの過程で及ぼす環境要因を総合的に評価することを目的とし、モデル水圏を用いた水銀の化学形変換、分布、生物濃縮等を定量的に把握するための手法開発を行ってきた。また、水銀の生体および環境モニタリングに関する研究については、従来より当研究センターで確立してきた微量水銀の分別評価法に改良を重ね、さらに簡便な手法を得ることができたが、とくに最も水銀含量の低い天然の水試料への応用のためには、水銀汚染のない実験室での成果を待たなければならない。一方、アマゾンの水銀汚染に関する研究では、昨年度に引き続きヒト毛髪、血液、尿等の人体試料を中心に収集し、金採掘現場の下流に住む漁民については自然界で無機水銀から生成されたメチル水銀による曝露を受けていることが強く示唆されるなど、人体における水銀汚染に関してもその実態が次第に明らかにされつつある。

赤木 洋勝

アマゾン河流域の毛髪中水銀観測値からの水銀取り込み量の推定

渡邊 正夫

ある期間ごとに一定量ずつ魚を食した場合の体内に蓄積される水銀の量は、半減期を与えるればシミュレーションによって計算することができる。その基本となる式は、

$$Y = Y_i + C \quad (Y_i : \text{蓄積量})$$

(C : 摂取水銀量)

$$Y_{i+1} = Y (1 - Q) \quad (Q : \text{elimination constant})$$

である。

さて、今、次のような問題を考える。「毛髪の中に観測された水銀値から見て、その人が食した魚の量はどの程度であったか？」。これは、上のシミュレーションの逆の問題にあたる。考え方としては、シミュレーションを函数に見て、

$$S(a) = b$$

である時、解がbであるようなaを探すという「探索」を計算して実行させるということである。

サンプルとして、アマゾンで採取された毛髪の水銀値をとった。これは二十数片に分けられ、その各部分について水銀値が測定されている。この値によって計算してみると、半減期70日ではピーク値で1日平均の水銀摂取推定量は $276.0 \mu\text{g}/70\text{kg}$ 、半減期35日では $409.2 \mu\text{g}/70\text{kg}$ の値であった。

In vivo マイクロダイアライシス法を用いたメチル水銀による 小脳神経細胞間隙中のアミノ酸レベルの変動に関する研究

坂本 峰至 村尾 光治 宮本謙一郎
中野 篤治 赤木 洋勝

WHO の勧告にもあるように、メチル水銀の生体または神経系に対する障害のメカニズム解明は、リスク評価や臨床的判断にとって重要であり、その解明が急務とされている。ここで、ヒト並びに猫における純粋な低酸素症の脳病変分布が有機水銀中毒症のそれと酷似していることが報告されており、前者の神経細胞死と脳細胞間隙中のグルタミン酸濃度との間に強い関連があることが知られている。そこで、ラットを用いて脳の細胞間隙中のグルタミン酸等のアミノ酸神経伝達物質レベルへ及ぼすメチル水銀の影響を調べた。

Wistar 系雄ラット（約250 g）の小脳にステレオタキシック（Lambda 後方 3 mm, 深さ 1 mm）に還流プローブのガイドカニューラを所定の方法に従って頭蓋骨にセメントで固定した。還流プローブは、膜長 4 mm のカーネギー・メディシン社製で、この 4 mm の間を還流することになる。ガイドカニューラの装着翌日に還流プローブを挿入し、60分間リンガー液（流速 $1 \mu l / min$ ）で洗い流した後、20分間の還流液をメチル水銀投与前のアミノ酸の対照値とした。その後、メチル水銀を含むリンガーに切替え20分間還流を行った。更に、リンガー液に切替え80分間、20分間間隔で還流を行った。メチル水銀はそれぞれ $10^{-4} M$ 、 $10^{-3} M$ 及び $10^{-2} M$ となるように調整し、各群に4匹ずつのラットを用いた。還流液中のアミノ酸濃度の変動はメチル水銀処理前の各アミノ酸の対照値に対する % で示した。 $10^{-4} M$ メチル水銀処理の場合グルタミン酸の濃度上昇が最も大きく、続いて GABA の順であり、これらのアミノ酸の上昇は、水銀処理直後20分間の還流液で最も顕著で以後対照値に向けて減少していった。 $10^{-3} M$ 及び $10^{-2} M$ とメチル水銀濃度が高い程アスパラギン酸と GABA の濃度上昇が顕著になった。また、用量-反応的に興奮性のアミノ酸神経伝達物質であるアスパラギン酸とグルタミン酸の濃度がメチル水銀で20分間処理直後の還流液中で上昇した。一方、アラニンの濃度の上昇は比較的小さく、グルタミンの濃度の変動は殆ど見られなかった。培養アストロサイトを用いた実験で、メチル水銀によりアスパラギン酸とグルタミン酸の細胞からの放出が高まり、細胞へのこれらの興奮性アミノ酸の取り込みが低下していることが報告されており、これらの興奮性アミノ酸の濃度上昇がメチル水銀による神経細胞障害機構に関連していることが示唆される。但し、今回の結果は脳の直接的且つ局所的なメチル水銀還流によるものであるので、実際に経口的に摂取されたメチル水銀の作用について今後の研究で詳細な検討を加えていきたい。

水圏における水銀の動態に関する研究

赤木 洋勝 坂本 峰至 Pfeiffer, W. C.
Malm, O Guimaraes, J. R. D.

本研究はこれまでに確立された環境中における水銀の化学変換および分布を定量的に把握しうる放射化学的手法による無機および有機水銀分別分析法を駆使し、放射性トレーサーを含むモデル水圏を用いて種々の環境条件下での水銀の挙動を定量的に評価することにより、生物濃縮に関わる有機水銀の生成および分布に及ぼす環境要因を明らかにしようとするものである。

無機および有機水銀の分別分析の手段としては、これまでの環境試料中水銀の分析化学的研究において得られた手法、とくに各種試料の前処理法に基づき、放射性トレーサーと薄層クロマトグラフィー法を組み合わせた放射化学的手法を適用することが簡便性、迅速性等の点で最も有効であると考えられる。

今年度は前年度に引き続き、この放射化学的手法について、生物・水・底質系のすべての試料を対象に試料からの無機および有機水銀抽出・分離の最適条件設定のための詳細な検討を行った。これらの成果については、1994年11月30～12月2日にリオ・デ・ジャネイロで開かれた国際ワークショップにおいて報告した。さらに現在、アマゾン河流域の水銀汚染に関する研究に関連して、リオ・デ・ジャネイロ連邦大学生物物理研究所 Guimaraes, J.R.D 助教授が、1995年1月下旬より4週間の日程で来所し、これらの手法に加えて、生体および環境試料中水銀の分析化学形研究により得られた手法について研修を行うと共に、アマゾン河支流のタバジョス川で採取された底質試料を用いて無機水銀からのメチル水銀への変換に関する予備的研究を進めている。

水銀の環境モニタリングに関する研究

赤木 洋勝 金城 芳秀 坂本 峰至
富安 卓滋 安藤 哲夫 佐藤 正典

本研究では、これまでの水銀の生体および環境モニタリング方式に関する研究で得られた一連の総水銀およびメチル水銀分析法を水俣湾および鹿児島湾の両海域からの各種環境試料に適用し、各試料中の無機・有機水銀レベルを定期的に計測することにより、水銀の化学形別分布、各試料間相互の濃度関係、さらには水銀の環境中での濃度を支配する要因等を明らかにすることをねらいとしている。

今年度は前年度に引き続き水俣湾および鹿児島湾の海水サンプルについて新たに調製した試薬を用い、可能な限り水銀のコンタミを除いた器具類を使用して分析を試みたが、いずれも実験室内のコンタミを完全に除去することはできず、汚染の原因追求に終始し、いずれも参考値程度のデータに止まっている。2-4 lから8,000-10,000倍に濃縮して測定する水試料中の ng/l レベル以下のメチル水銀の測定は水銀汚染のない別棟で行うよりほかない。

アマゾン河流域における水銀汚染に関する研究

赤木 洋勝 金城 芳秀 坂本 峰至
中野 篤浩 滝澤 行雄 土井 陸雄
鹿島 勇治

前年度の野外調査をふまえ、6年度はアマゾン流域の一支流 Tapajos 川流域を中心に現地調査を行うとともに、魚類をはじめとする各種の環境試料およびヒト毛髪、血液等を採取し、これまでの当研究センターで開発し確立してきた水銀分析方法を駆使して無機・有機水銀の分別分析を行った。さらに水銀のヒトへの移行経路を明らかにするため、調査票および面接による住民に対する食品摂取量、生活習慣等についての疫学的調査を実施した。採取した血液、尿および魚類試料は氷冷状態で運搬し、リオ連邦大学で区分した後、凍結して手荷物として日本へ持ち帰った。また、毛髪試料は毛根部を揃えて木綿で縛って、封筒内に入れて持ち帰り毛根部から 3 cm を切り取り分析に供した。

各試料中に含まれる無機水銀およびメチル水銀の定量結果の概略は以下のとおりである。金属水銀に直接曝露されていると考えられる Itaituba の金採掘者及び精錬業務従事者の毛髪試料においてはそれぞれ 0.6-113.2 ppm (平均 22.2)、6.9-31.4 ppm (平均 15.4) とかなり高濃度の総水銀値を示したが、メチル水銀値はそれぞれ 0.3-2.5 ppm (平均 1.2)、1.1-3.8 ppm (平均 2.1) といずれも日本人の正常値 1-5 ppm の範囲内であり、毛髪中水銀は主に外部からの無機水銀吸着によるものと推定された。一方、金採掘現場から遠く離れた漁村の住民の毛髪水銀値は Jacareacanga で 1.5-46.1 ppm (平均 16.6)、Rainha で 2.4-31.1 ppm (平均 15.8)、Brasilia Legal で二回調査し、0.8-42.6 ppm (平均 14.1)、7.2-151.2 ppm (平均 35.9) と高値を示し、いずれも毛髪中水銀の大部分はメチル水銀であることが判明し、流域全体にわたる広範なメチル水銀による汚染が伺われた。

長髪を 15mm 毎に分割して水銀分析を行った。その結果、雨季と乾季のアマゾン地域の季節によると考えられる変動が見られたが、毛髪の成長速度を 1 cm / 月と仮定すると、Tapajos 川流域メチル水銀汚染は少なくとも 1988 年以前から継続しており、年毎に幾分上昇する傾向が観察された。これまで入手した魚肉中水銀量も魚種による差はあるものの比較的高値を示し、いずれも大部分メチル水銀の形で存在することも判明し、これらの漁村における人体への移行経路は魚食によるものと推測された。

Jacareacanga を中心とした漁村における住民の毛髪と血液中の水銀について水銀濃度の相関性を検討したところ、総水銀及びメチル水銀とも強い関連が見られ、毛髪と血液との水銀濃度の比はこれまで一般住民について得られている 250 : 1 に極めて近似した値を示し、金採掘現場から遠く離れたアマゾン河流域の漁村の住民は大部分環境中で無機水銀から生成されたメチル水銀による曝露を受けていることが強く示唆された。

生活環境から人体への水銀移行経路を明らかにするためには食生活習慣、魚食量等を加味した今後の疫学的調査に待たなければならない。

水銀汚染地域住民の死亡率および死因等に関する疫学調査研究

金城 芳秀 渡邊 正夫 坂本 峰至
赤木 洋勝

水銀に汚染された地域と汚染されなかった地域の死亡状況を見る死因調査の資料としては、従来、法務局にある死亡届が一つの資料として利用されてきた。これに対して、死亡状況を調べるもう一つの手段として、保健所を通して集められる人口動態調査死亡票がある。前者は本籍地に送付され、後者は住所地のある保健所に集められる。このため、同じ地域の死亡人数を調べても必ずしも一致しない。そこで調査している市町村と地区の1987年（昭和62年）から1991年（平成3年）までの間の人数の違いを見ると、人口動態調査死亡票の法務局にある死亡届人数に対する割合は水俣市で87.4%、津奈木町で77.8%、芦北町で82.3%、田浦町で74.6%、天草地区で76.5%、人吉地区で84.9%、川内地区で82.3%ではば74%から87%の範囲であった。

昭和63年から平成4年までの5年間の死亡データをもとに、患者多発地域（水俣市、津奈木町、芦北町、田浦町）と非水銀汚染地域（天草海浜部）の肝、腎疾患における死者数の比率を見ると、水俣市では肝疾患が2.75%、腎疾患が3.01%、津奈木町ではそれぞれ1.45%、1.45%、芦北町では2.19%、3.88%、田浦町では2.29%、2.29%であった。また、天草において海岸が不知火海に接している市町村（本渡市、牛深市、新和町、河浦町、御所浦町、竜ヶ岳町、倉岳町、姫戸町、松島町、栖本町）では肝疾患、腎疾患の比率は、2.35%、2.38%であった。これに対して海岸が外海に接している市町村（有明町、五和町、苓北町、天草町）では、それぞれ1.82%、1.85%であった。

3. 研究発表一覧

1. 臨 床 部

(1) 学術研究会における発表

(1) Arimura, K. and Wakamiya, J.

Effect assesment.

International Workshop on "Environmental Mercury Pollution and Its Health Effects in Amazon River Basin", December 1994 (Rio de Janeiro)

(2) Eto, K.

Pathology of Minamata disease.

Environmental Pathology and Toxicology Symposium. October 1994 (Tokyo)

(3) Eto, K.

Effect assesment methodology—pathological view points—

International Workshop on "Environmental Mercury Pollution and Its Health Effects in Amazon River Basin", December 1994 (Rio de Janeiro)

(4) 池上真人, 中村昭範, 宮本謙一郎, 若宮純司, 安武 章, 藤山二郎, 納 光弘

「 α -Tocopherol によりメチル水銀による細胞傷害を抑制可能である」

第20回環境トキシコロジーシンポジウム 平成6年9月（東京）

(5) 池上真人, 中村昭範, 宮本謙一郎, 若宮純司, 安武 章, 藤山二郎, 納 光弘

「 α -Tocopherol によりメチル水銀による細胞傷害は抑制可能か？」

水俣病に関する総合研究班・国立水俣病研究センター第10回合同ワークショップ 平成6年11月（熊本）

(6) 池上真人, 中村昭範, 宮本謙一郎, 若宮純司, 安武 章, 藤山二郎, 納 光弘

「 α -Tocopherol によりメチル水銀による細胞傷害は抑制可能か？」

第7回脳神経細胞保護研究会 平成7年3月（福岡）

(7) 衛藤光明, 田島静子, 八神健一, 徳永英博, 藤木素士

「ネコにおける水俣湾産カサゴの長期投与による実験病理学的研究」

第35回日本神経病理学会総会 平成6年5月（北海道）

- (8) 衛藤光明, 浅野重之, 原口浩一, 徳永英博, 赤木洋勝
「急性無機水銀中毒と剖検例の病理学的, 生化学的研究」
水俣病に関する総合的研究班・国立水俣病研究センター第10回合同ワークショップ 平成6年11月（熊本）
- (9) 中村昭範, 若宮純司, 池上真人
「メチル水銀中毒における選択的神経細胞死のプロセスの検討」
第35回日本神経学会総会 平成6年5月（福岡）
- (10) 若宮純司, 池上真人, 二塚 信
「有機水銀が知能に与える影響に関する研究」
水俣病に関する総合的研究班・国立水俣病研究センター第10回合同ワークショップ 平成6年11月（熊本）
- (11) 佐藤栄一, 中島洋明, 久保田裕章, 後藤正道, 衛藤光明, 徳永英博
「水俣病と臨床と病理の相関について—病理所見のスコア化（第3報）—」
水俣病調査研究班全体会議 平成7年3月（鹿児島）
- (12) 高橋睦正, 北島美香, 興梠征典, 向野和雄, 岡嶋 透, 衛藤光明, 浅尾千秋
「画像診断と臨床症状発現の関連性に関する研究—後部視路疾患のMRI所見と視野障害の関連について—」
水俣病調査研究班全体会議 平成7年3月（鹿児島）
- (13) 高橋睦正, 衛藤光明, 興梠征典, 岡嶋 透, 徳永英博
「水俣病患者における画像診断と病理所見の関連性に関する研究」
水俣病調査研究班全体会議 平成7年3月（鹿児島）

(2) 講演による発表

- (1) 若宮純司
「骨代謝と栄養について」
熊本県栄養士会水俣・芦北支部研究会 平成6年4月（水俣）
- (2) 若宮純司
「水俣病の臨床学」
第6回水俣病連続市民講座 平成6年9月（水俣）

(3) 学術刊行物による発表

- (1) Eto, K.
Effect assessment methodology—Pathological view points.
In : Proceedings of the International Workshop on "Environmental Mercury Pollution and Its Health Effects in Amazon River Basin", ed. by NIMD, Minamata Asahi Press (Minamata), 1995, pp 142-153.
- (2) Fujiyama, J., Hirayama, K. and Yasutake, A.
Mechanism of methylmercury efflux from cultured astrocytes.
Biochem. Pharmacol., 47 : 1525-1530, 1994.
- (3) Wakamiya, J. and Arimura, K
Effect assessment.
In : Proceedings of the International Workshop on "Environmental Mercury Pollution and Its Health Effects in Amazon River Basin", ed. by NIMD, Minamata Asahi Press (Minamata), 1995, pp 126-141.
- (4) 衛藤光明, 岡嶋 透
水俣病の感覺障害に関する研究一部検例から見た感覺障害の考察
熊本医会誌, 68 : 59-71, 1994.
- (5) 岡嶋 透, 土生健二郎, 永田雅英, 向野和雄, 衛藤光明
水俣病における神経耳科的および神経眼科的症候の出現時期に関する研究一部検例における検討
熊本医会誌, 68 : 72-77, 1994.
- (6) 田島静子, 八神健一, 仲山真希, 藤木素士, 徳永英博, 衛藤光明
水俣湾産のカサゴのネコにおよぼす影響に関する研究
熊本医会誌, 68 : 38-50, 1994.

2. 基 础 研 究 部

(1) 学術研究会による発表

(1) Kajiwara, Y.

Introduction of embryonic cells into early somite stage mouse embryos via embryonic cavities.

Vertebrate Development Meeting, May 1994 (London).

(2) Kuwana, T.

Long term culture of avian embryonic cells and establishment of their cell-lines.

The 35th NIBB conference—Mechanisms of cell commitment in differentiation., March 1995 (Okazaki).

(3) 足立達美, 安武 章, 平山紀美子

「メチル水銀の亜急性毒性に対する食餌性タンパク質の影響」

第20回環境トキシコロジーシンポジウム 平成6年9月（東京）

(4) 足立達美, 安武 章, 平山紀美子

「メチル水銀の生体内動態に対する食餌中のタンパク質および含硫アミノ酸レベルの影響」

水俣病に関する総合的研究班・国立水俣病研究センター第10回合同ワークショップ 平成6年11月（熊本）

(5) 足立達美, 安武 章, 平山紀美子

「メチル水銀の毒性に対する食餌性タンパク質の影響—メチル水銀連続投与の影響」

第11回日本薬学会九州支部大会 平成6年11月（長崎）

(6) 桑名 貴

「鳥類の始原生殖細胞とその発生工学的応用」

国立遺伝学研究所研究集会 第2回「生殖系列細胞の発生機構と発生工学」 平成6年11月（三島）

(7) 中村邦彦

「微量元素の環境毒性学：微生物による水銀化合物の変換」

第5回日本微量元素学会 平成6年6月（熊本）

(8) 中村邦彦, 小祝 修, 古川謙介

「水俣病の特殊な有機水銀分解細菌の水銀分解遺伝子に関する研究(3)」

環境科学会1994年会 平成6年11月（つくば）

- (9) 山元 恵, 中村邦彦, 中野篤浩, 芳生秀光, 安藤哲夫, 秋葉澄伯
「水環境中における SH 化合物による金属水銀の酸化促進」
第20回環境トキシコロジーシンポジウム 平成 6 年 9 月 (東京)
- (10) 山元 恵, 中村邦彦, 中野篤浩, 芳生秀光, 安藤哲夫, 秋葉澄伯
「水環境中における SH 化合物による金属水銀の酸化促進」
水俣病に関する総合的研究班・国立水俣病研究センター第10回合同ワークショップ 平成 6
年 11 月 (熊本)
- (11) 安武 章
「グルタチオン代謝と水銀毒性」
第13回チョークトーク (生体と元素に関する研究会) 平成 6 年 8 月 (熱海)
- (12) 安武 章, 平山紀美子
「グルタチオン代謝に対するメチル水銀の急性期効果」
第20回環境トキシコロジーシンポジウム 平成 6 年 9 月 (東京)
- (13) 安武 章, 平山紀美子
「グルタチオン代謝に対するメチル水銀の影響」
水俣病に関する総合的研究班・国立水俣病研究センター第10回合同ワークショップ 平成 6
年 11 月 (熊本)
- (14) 矢木修身, 内山裕夫, 岩崎一弘, 中村邦彦, 倉林輝世
「微生物を活用する水銀汚染土壤の浄化技術の開発」
環境科学会1994年会 平成 6 年 11 月 (つくば)
- (2) 講演による発表
- 中村邦彦
「海洋水銀汚染と微生物」
環境科学会受賞講演会 平成 6 年 11 月 (つくば)
- (3) 学術刊行物による発表
- (1) Adachi, T., Yasutake, A. and Hirayama, K.
Influence of dietary levels of protein and sulfur amino acids on the fate of methylmercury
in mice.
Toxicology, 93 : 225-234, 1994.

- (2) Nakamura, K. and Silver, S.
Molecular analysis of mercury-resistant *Bacillus* isolates from sediment of Minamata Bay, Japan.
Appl. Environ. Microbiol., 60 : 4596-4599, 1994.
- (3) Yamamoto, M., Hou, H., Nakamura, K., Yasutake, A., Fujisaki, T., Nakano, A.
Stimulation of elemental mercury oxidation by SH compounds.
Bull. Environ. Contam. Toxicol., 54 : 409-413, 1995.
- (4) Yasutake, A. and Hirayama, K.
Acute effects of methylmercury on hepatic and renal glutathione metabolisms in mice
Arch. Toxicol., 68 : 512-516, 1994.
- (5) Naito, M., Tajima, A., Tagami, T., Yasuda, Y. and Kuwana, T.
Preservation of chick primordial germ cells in liquid nitrogen and subsequent production of viable offspring.
J. Reprod. Fertil., 102 : 321-325, 1994.
- (6) Naito, N., Tajima, A., Yasuda, Y. and Kuwana, T.
Efficient production of donor-derived offspring from germline chimeric chickens produced by transfer of primordial germ cells.
Polt. Breed., 20 : 122-125, 1994.
- (7) Silver, S., Endo, G. and Nakamura, K.
Mercury in the environment and the laboratory.
水環境学会誌, 17 : 26-35, 1994.
- (8) Watanabe, M., Naito, M., Sasaki, E., Sakurai, M., Kuwana, T. and Oidhi, T.
Liposome-mediated DNA transfer into chicken primordial germ cells *in vivo*.
Mos. Reprod. Devel., 38 : 268-274, 1994.
- (9) 桑名 貴
鳥類始原生殖細胞の胚間移植
実験医学, 12 : 260-265, 1994.

3. 疫学研究部

(1) 学術研究会による発表

(1) Akagi, H.

Exposure assessment.

International Workshop on "Environmental Mercury Pollution and Its Health Effects in Amazon River Basin", December, 1994 (Rio de Janeiro)

(2) Kinjo, Y.

Methods for epidemiological survey on environmental pollution by mercury originating in gold mining activities.

International Workshop on "Environmental Mercury Pollution and Its Health Effects in Amazon River Basin", December, 1994 (Rio de Janeiro)

(3) 赤木洋勝, 金城芳秀, Malm, O., Branches, F., 原田正純, 原口浩一, 鹿島勇治,

土井陸雄, Guimaraes, J.R.D., Pfeiffer, W.C., 滝澤行雄, 加藤寛夫

「アマゾン河流域における水銀汚染に関する研究—Tapajos 川流域の実態—」

第20回環境トキシコロジーシンポジウム 平成 6 年 9 月（東京）

(4) 金城芳秀, 赤木洋勝, 鹿島勇治, 滝澤行雄

「アマゾン川流域住民の水銀曝露に関する研究」

第53回日本公衆衛生学会総会 平成 6 年 10 月（鳥取）

(5) 坂本峰至, 村尾光治, 宮本謙一郎, 中野篤浩

「*In vivo* マイクロダイアライシス法を用いて確認されたメチル水銀による小脳神経細胞外間隙中のアミノ酸レベルの変動」

第20回環境トキシコロジーシンポジウム 平成 6 年 9 月（東京）

(6) 生田房弘, 坂本峰至, 中野篤浩, 池上真人

「メチル水銀の選択性に関する研究—カルシウム拮抗剤によるメチル水銀毒性の抑制」

水俣病に関する総合的研究班会議 平成 7 年 3 月（鹿児島）

(7) 滝澤行雄, 蜂谷紀之, 久松俊一, 阿部 享, 平沢富士子, 阿部優子, 赤木亮子, 菅原有美,

武藤 一, 皆川 栄, 住野公昭, 喜多村正次, 赤木洋勝, 大塚柳太郎, 本郷哲郎

「微量メチル水銀の環境モニタリングに関する研究（第 3 報）」

水俣病調査研究班会議 平成 7 年 3 月（鹿児島）

- (8) 長嶋和郎, 藤田美利, 藤岡保範, 赤木洋勝
「メチル水銀性末梢神経障害とその回復に関する研究」
水俣病調査研究班全体会議 平成7年3月(鹿児島)

(2) 講演による発表

- (1) Akagi, H., Malm, O., Kinjo, Y., Harada, M., Branches, F., Pfeiffer, W.C., Kato, H.
Mercury contamination due to goldmining in Amazon, Brazil.
International Conference on Hg as Global Pollutant, September 1994, (Wistler, Canada)

- (2) 赤木洋勝
「世界的視野でみた水銀汚染—アマゾン河流域を中心に—」
第5回日本微量元素学会 特別講演 平成6年6月(熊本)

- (3) 赤木洋勝
「水銀と環境」
第33回九州高等学校理科教育研究会熊本大会 特別講演 平成6年7月(熊本)

- (4) 金城芳秀
「有機水銀汚染に関する疫学研究」
第6回水俣病連続市民講座 平成6年9月(水俣)

(3) 学術刊行物による発表

- (1) Akagi, H., Kinjo, Y., Branches, F., Malm, O., Harada M., Pfeiffer, W.C. and Kato, H.
Methylmercury pollution in Tapajos river basin, Amazon.
Environ. Sci., 3 : 25-32, 1994.

- (2) Akagi, H.
Exposure Assessment
In : Proceedings of the International Workshop on "Environmental Mercury Pollution and Its Health Effects in Amazon River Basin", ed. by NIMD, Minamata Asahi Press (Minamata), 1995, pp 118-125.

- (3) Kinjo, Y.
Methods for epidemiological survey on environmental pollution by mercury originating in goldmining activities.
In : Proceedings of the International Workshop on "Environmental Mercury Pollution and Its Health Effects in Amazon River Basin", ed. by NIMD, Minamata Asahi Press (Minamata), 1995, pp 85-93.
- (4) Kinjo, Y., Takizawa, Y., Shibata, Y., Watanabe, M. and Kato, H.
Threshold dose for adults exposed to methylmercury in Niigata Minamata disease outbreak.
Environ. Sci., 3 : 91-101, 1995.
- (5) Sakamoto, M., Nakano, A., Kajiwara, Y., Naruse, I. and Fujisaki, T.
Effects of methyl mercury in postnatal developing rats.
In : Neurobehavioral methods and effects in occupational and environmental health : Part XI Animal Studies, ed. by Araki S., Academic Press Inc. (California), 1994, pp 829-836.
- (6) Sakamoto, M., Murao, K., Miyamoto, K. and Nakano, A.
Methylmercury induced changes in extracellular amino acid levels in the cerebellum using *in vivo* microdialysis.
In : Proceedings of the 20th symposium on Toxicology and Environmental Health, Jpn. J. Toxicol. Environ. Health, 41, 1995, pp 22.
- (7) Futatsuka, M., Kitano, T., Inaoka, T., Nagano, M., Arimatsu, Y., Wakamiya, J. and Kinjo, Y.
Recent findings of epidemiological features of Minamata disease.
Environ. Sci., 3 : 1-14, 1994.
- (8) Ikeda, T., Futatsuka, T., Sonoda, K., Kaji, S., Ando, M., Okabe, H., Araki, S. and Kinjo, Y.
Auditory and colored visual p300 in patients with sequelae of subacute myelo-optico-neuropathy.
Electroencephalography Clin. Neurophysiol., 91 : 265-274, 1994.

- (9) Malm, O., Castro, M.B., Branches, F.J.P., Zuffo, C.E., Padovani, C., Viana, J.P., Akagi, H., Bastos, W.R., Silveira, E.G. Guimaraes, J.R.D., Pfeiffer, W.C.
Fish and human hair as biomonitor of Hg contamination on Tapajos, Madeira and Negro river basins, Amazon, Brazil.
In : Proceedings of the International Workshop on "Environmental Mercury Pollution and Its Health Effects in Amazon River Basin" ed. by NIMD, Minamata Asahi Press (Minamata), 1995, pp 25-32.
- (10) Moriyama, H., Futatsuka, M. and Kinjo, Y.
Fetal Minamata disease—A review.
Environ. Sci., 3 : 15-23, 1994.
- (11) 赤木洋勝
開発途上国の環境問題
ブラジル・アマゾン流域の水銀汚染—地球環境ハンドブック（朝倉書店）不破敬一郎編著,
1994, pp497-499.
- (12) 赤木洋勝, 加藤寛夫, 中野篤浩, 坂本峰至, 金城芳秀, 土井陸雄, 鹿島勇治, 滝澤行雄,
蜂谷紀之
アマゾン流域における水銀汚染に関する研究（地球環境研究総合推進費）
平成 5 年度研究成果報告集（中間報告）(Ⅱ), 1994, pp 313-318.

4. 所内セミナー記録

(1) メタロチオネインの生物学的役割について

国立環境研究所 環境健康部 遠山 千春

メタロチオネインはシステインを多量に含む低分子重金属結合蛋白質である。この蛋白質は最初に馬の腎臓から発見されカドミウムや亜鉛を非常に沢山含んでいることから、カドミウムの解毒の可能性が追求され有害重金属の中毒学へ、また亜鉛と銅とよく結合していることから必須微量元素の生理学や栄養学へ発展してきた。演者はまず世界に先駆けてメタロチオネインの抗体を作りラジオイムノアッセイ法によるメタロチオネイン蛋白測定法を確立し中毒学研究に適用した。動物実験でカドミウムや水銀等によるメタロチオネイン誘導に関する研究を進め、人体研究としてカドミウム汚染地域住民の尿中メタロチオネイン濃度を測定し腎尿細管機能の有用な指標となることを明らかにした。またカドミウム曝露者の尿中メタロチオネイン、 β_2 -ミクログロブリン、カドミウム、銅及び亜鉛を測定し、それらの相関関係から尿中銅の由来が肝メタロチオネインに血漿中の銅が結合し尿中に漏出してきたものであることを明らかにした。最近は発生分化段階における亜鉛チオネインの役割に注目し、核の代謝とそれに連動するメタロチオネイン変動から細胞内における亜鉛の移行の解明を進めている。

(2) コンピュータと統計的データ解析

東京外国语大学 市川 雅教

統計的データ解析とコンピュータには密接な関係があり、コンピュータの著しい性能向上は、統計的データ解析に大きな影響を与えており。なかでも、1979年にB. Efronにより提案されたブートストラップ法は、コンピュータの使用を前提としたコンピュータ指向型の汎用的な統計的方法として注目を集め、その後理論と応用の両面から活発な研究が行なわれている。本講演では、従来の方法と比較しながら、ブートストラップ法の考え方と手順を紹介した。

ブートストラップ法は、推定量の標準誤差や偏りの推定、信頼区間の構成、統計的仮説検定などの問題に適用できる。その基本的な考え方は、次のように単純で、直観的にも了解可能なものである。すなわち「未知の分布関数 $F(x)$ をもつ母集団からの無作為標本にもとづく推定量の標本分布は、 $F(x)$ が未知であるから直接導出できない。そこで $F(x)$ を経験分布関数で推定し、その経験分布関数を母集団分布としてもつ母集団からの無作為標本（ブートストラップ標本とよばれる）にもとづく推定量の分布で、われわれが知りたい推定量の標本分布を近似する」というものである。

のことからも分るように、ブートストラップ法は、複雑な理論や数式にもとづく解析を、コンピュータによる大量の反復計算に置き換える。その結果として、ブートストラップ法では、母集団分布についての仮定（例えば正規分布など）が不要、推定量の標準誤差や偏りを数式的に求める必要がない。数表が不要などといった利点がもたらされる。ブートストラップ法は、多くの

場面で従来の方法と同等かそれ以上の威力を發揮することが知られている。

なお、環境データの解析への応用例もあわせて紹介した。

(3) 腎尿細管における物質輸送機構

京大・医・病院薬剤部 乾 賢一

腎尿細管は物質の輸送を主な生理機能とし、上皮細胞を介して特定物質の再吸収・分泌という二方向性の経細胞輸送を営んでいる。特に近位尿細管では、糸球体濾液中のグルコース、アミノ酸、リン酸など生体必須物質の大部分が再吸収され、一方不要な代謝産物や医薬品等の外因性化学物質（有機アニオン、有機カチオン）が尿中に分泌される。尿細管の上皮細胞は、形態的、機能的に非対称性（極性）を示し、管腔側の刷子縁膜（brush-border membrane）とそれ以外の側底膜（basolateral membrane）には、特異的な輸送体（transporter）が局在しており、再吸収・分泌という方向選択的な経細胞輸送を媒介している。刷子縁膜や側底膜のみを膜小胞として単離し、膜輸送の解析手段として用いる実験法が確立されて以来、尿細管における物質輸送研究は大きく進歩し、輸送体の局在性、能動輸送の駆動力、基質認識能などが明らかになってきた。例えば、刷子縁膜の有機カチオン輸送は、小胞内 pH 6.0、外 pH 7.5で外向きの H⁺勾配を与えた場合に、有機カチオンの小胞内取り込みが顕著に促進され overshoot 現象が認められた（H⁺／有機カチオン逆輸送）。一方側底膜では H⁺勾配によって影響はみられず、小胞内負の膜電位によって駆動されることが示された。従って、血管側の有機カチオンは側底膜上の輸送体を介して、負の膜電位を駆動力として上皮細胞内に取り込まれ、更に細胞内の有機カチオンは、刷子縁膜において H⁺／有機カチオン逆輸送系を介し、管腔側酸性の H⁺勾配（Na⁺／H⁺逆輸送系や H⁺ポンプによって形成）によって管腔内へ能動的に分泌されると考えられる。また、培養腎上皮細胞 LLC-PK₁ は有機カチオン輸送系を、OK 細胞は有機アニオン輸送系を各々保持しており、多孔性フィルター上に培養した細胞シートを用いることによって経細胞輸送の調節・制御機構を解析することができる。

このように腎尿細管の上皮細胞では、非対称的に発現している輸送体が近傍の生理的環境因子を利用して、巧妙かつ厳密に物質の経細胞輸送を制御している。

(4) 急性無機水銀中毒の病理学的検討

いわき市立磐城総合共立病院 浅野 重之

福島県いわき市で急性無機水銀中毒症が発生し、3人が死亡し剖検された。この中の2症例を検索したので報告する。

症例：症例1（64歳）、症例2（50歳）はいずれも亜鉛製錬所勤務の男性作業員。1993年7月26日同所の低温熱交換器タンク内で防毒マスクを着用してガスバーナーによるパイプ切断作業を行った。同日午後より、発熱、頭痛、嘔吐、咳嗽、呼吸困難が出現し、症状出現より2日ないし

3日後に磐城共立病院呼吸器科に入院した。入院時、胸部X線上、瀰漫性陰影を認め、酸素、抗生素、ステロイド剤および利尿剤を投与するも呼吸状態は徐々に悪化して腎不全となり、それぞれ12病日、17病日で死亡。死亡直前の血中水銀、カドミウム、亜硫酸、亜鉛、鉛の検索では2症例ともに水銀の濃度が高値であった。

病理学的所見：肺は硬く重量を増し、器質化肺炎および肺線維症の像を呈し、腎では瀰漫性尿細管壞死、出血および血栓形成が見られた。臓器の総水銀量は腎、肺、肝、甲状腺、脾、脳の順に高く、水銀組織化学反応では腎の近位尿細管上皮内に、また肝ではKupffer細胞内、さらに大脳および小脳では、主として膜血管周囲腔に水銀沈着が見られた。

考察：本症例は2例共に器質化肺炎および肺線維症を招来し、DICによると考えられる多発性梗塞巣を、腎および脳に認めた。北海道イトムカ水銀鉱山の慢性無機水銀中毒の2剖検例と比較すると、同じ水銀蒸気に由来する無機水銀中毒でありながら、脳内への水銀の移行は異なりいずれもイトムカ鉱山の症例の方が極めて強かった。従って、本症例は強度な肺病変に伴う無機水銀の脳内への移行の遅延によるものか、あるいはもともと蒸気水銀の脳内への移行は緩慢であり、長期曝露で脳内に多量蓄積されたものかを今後検討する必要がある。さらに、諸臓器の水銀蓄積量についてメチル水銀中毒との比較検討が必要と考える。

(5) 環境基本法制とこれからの疫学研究

帝京大学医学部衛生公衆衛生学 前田 和甫

去る1993年10月に環境基本法が、それ迄の公害対策基本法に代わって新しい時代への期待を担つて誕生した。具体的施策は、新法に定められた環境基本計画を策定し、その計画に沿つて実施されていくことになっている。その基本計画が約1年を費やして、その間各地で公開ヒアリングを開き、広く意見を求めてつい先日、本年10月に最終的に公表された。その要点を簡略に列記すると次のようにまとめられよう。

1. 計画の目指す方向と期間

21世紀半ばを展望し、当面は21世紀初頭までの環境施策の基本的方向を明らかにする

2. 計画に盛り込む基本方針

- ・人類共有の生存基盤である有限な地球環境を将来にわたって維持する
- ・そのための長期目標として次の4点を特に重視する、即ち
 - ①循環、 ②共生、 ③参加、 ④国際的取組

上記の目標を掲げ、当面取り組む施策は下記の4点に重点的に展開される。即ち、

3. ①大気、水、土壤の汚染防止、廃棄物のリサイクル、有害化学物質の処理、これ等は従来の公害問題の延長である

②生態系の維持

③公平な役割分担

この点は目新しい表現であるが、政府と自治体、生産者と消費者が各々上記①と②の実現のために果たすべき役割が有るはずとの新しい認識に基づくと説明されている。反公害が盛んな時期に強調されたPPPの原則が放棄された訳ではないが、今後の環境保全には、人

の健康に被害が起こり、原因者が特定されるような事例が起きてはならないとの強い要望、期待がこの表現に盛り込まれたものと筆者は考えている。

④環境保全に係わる共通的基盤施策

- a. 環境影響評価、 b. 規制、 c. 経済的措置

a は法律に明記されること、特定の開発事業等に際してのいわゆる法制化が望まれたが、見送られた。しかし、従来以上に入念なアセスメントが行なわれるようになると期待して良いであろう。c は検討課題として基本計画に取り入れられ中央環境審議会（以前の中央公害対策審議会の後身）で論議が開始されている。①の中のリサイクルを徹底するには是非必要との声が大きい。

以上が環境基本計画の概要である。そこで環境保全上期待される疫学研究としてどのような視点、対象が浮かびあがるか考えてみる。云うまでもなく、疫学研究の分類上では環境疫学の分野であり、それも環境影響評価の一環として期待されると思われる。従来の公害問題に際して実施され、またその成果を大きく期待され、事実活用もされた例としては大気汚染の健康影響の例がある。一般大気の汚染は、一部の汚染物を除いて大幅に改善されている現在、将来の健康影響が懸念されているのは交通頻繁な大都市の沿道住民への自動車排気ガスの影響である。国（環境庁）、東京都が長期にわたって沿道住民の疫学調査を実施しており、沿道間近に住む人達に呼吸器症状の頻度が高いとの結果が一様に出されている。その原因は曝露が避けられない自動車排気ガス、特にディーゼル自動車の排気ガスへの曝露が原因の一部ではないかと警告を発している。またディーゼル排気には発がん性が認められる芳香族炭化水素が検出されており、近年の著しい肺がんの増加傾向との関連が論議されている。

この疫学調査の実例は現実に影響の存在が懸念されるが故に、大々的に実施されたのであり、確かに杞憂ではなさそうなことを示す結果である。国はさらに一步進んだ内容で調査の継続を考えているが、結果次第では現在の大気汚染対策の強化に繋がるかも知れない。この例はいわゆるアセスメントとは異なるが、事前に人への影響を推測し、環境との共生を考えるプラン作りにこそ今後の環境保全上での疫学調査の出番があるはずである。

強調したいのは、「環境との共生」は実現しなければならない理想である。しかし、今日の豊かな生活を維持し得ての共生でなければ決して現実性を帯びないであろう、という点である。

(6) 骨格筋のニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) 活性が動員する局所的な細胞内 Ca^{2+} (RAMIC) : その発見、生理的役割およびシナップス後部のニューロン型 nAChR サブユニットの関与

富山医科薬科大学薬学部薬品作用学教室 木村 郁子

骨格筋の細胞内 Ca^{2+} 動員といえば、誰でもすぐ思い浮かべるのは筋小胞体であろう。しかし、それとは異なる局所的な Ca^{2+} 動員を、神経筋接合部のシナップス後部の n-アセチルコリン受容体 (nAChR) 活性が制御していることを、われわれのグループが初めて見いだした。それは、 Ca^{2+} 発光蛋白であるエクオリンをマウス横隔膜筋に高圧注入後、横隔膜神経を電気刺激して得られる、微弱な Ca^{2+} transients の測定実験から始まった。低濃度のコリンエステレス阻害剤で処理する

と、時間経過の遅い、しかも収縮を伴わない Ca^{2+} 動員 (RAMIC) が、通常の時間計画の速い、単収縮を伴う Ca^{2+} transients と同時に観察されたのである。RAMIC 動員を促進する物質として、外液 Ca^{2+} 、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP : 運動神経末端において ACh と共存している)、や cyclic AMP-依存性プロテインキネース (PK-A) 活性化剤がある。CGRP の抑制物質や PK-A の阻害剤は RAMIC 動員を抑制する。

更に、二連パルスを用いた実験で、RAMIC は収縮性の Ca^{2+} transients を脱感作する役割を演じていることが実証された。RAMIC が存在していても Ca^{2+} -依存性プロテインキネース阻害剤が存在すると、この脱感作は生じないことから、n-AChR の脱感作における情報伝達系が明らかになった。

最も注目すべきことは、n-AChR の競合的拮抗物質が通常の単収縮や収縮性 Ca^{2+} transients を阻害する濃度の10倍薄い濃度で効くという点である。RAMIC を動員する n-AChR は通常の筋型とは異なるのではないか。この疑問を裏付けるような事実が一方にはあった。 Ca^{2+} を通過させやすいチャネルを持つニューロン型の n-AChR が見出されていたのである。そこで、n-AChR の β 2 サブユニットのモノクローナル抗体 (mAb 270) は RAMIC を抑制するが、短肢屈筋の単一細胞の ACh チャネル電流を抑制しない。mAb 210 (anti- α 1 サブユニット) は RAMIC を抑制せず、15%の細胞で ACh チャネル電流を抑制し難い。このことは、骨格筋にもニューロン型の nAChR の存在があって、筋型の n-AChR を制御していることを示唆するものである。

(7) 障害者運動、実践の新たな課題 —仲間たちと共に生きる—

社会福祉法人麦の芽福祉会・身体障害者通所授産施設 中村 隆司

法律制度の改正という大きな社会動向の中で、障害者福祉が一定前進する一方、逆に抱えていた問題がさらに混迷したり、新たな矛盾が発生する側面も同時に持ち合わせています。そこで、障害者福祉運動や実践を進めることで新たに着目したい課題、視野、視点を取り上げてみたいと思います。

(1) 対象の問題として

高齢者福祉をめぐる施策は、例えばヘルパー体制、給食サービスの日常的な面からデイサービス、訪問看護等のリハビリテーションの面まで、在宅の高齢者やその家族のニーズに対応した多様な取り組みが繰り広げられています。ところが、高齢者と同様のニーズをもっているにもかかわらず、60歳に達していないために老年期の状態にあってもそれらの福祉サービスは受けられず、困難な在宅生活を強いられるることはしばしばです。福祉サービスの高齢者施策並みのレベルアップと若齢老年期障害者の問題を深刻にとらえなければなりません。また、重度障害者同様に生きる場がなく福祉施設が当面の社会参加の場や拠りどころとなっている不登校のなかま達の問題にはもっと社会的対策の視点が向けられる必要があります。

(2) 分野別の問題として

障害者手帳をはじめ福祉サービスの利用にはほとんど医療機関の発行する診断書が必要です。ところが、利用したいサービスが生活維持に欠かせないものであってもその利用によってサービスが受けられないケースが度々起こっています。多種多様な福祉サービスが展開されている今、

柔軟なサービス利用の手続きが不可欠です。また、加齢と共に二次障害を抱える重度障害者への適切なリハビリが受けられる医療機関は極めて少なく遠隔地病院や薬物療法のみを余儀なくされているのも現状です。ともに、医療と福祉との緊密な連携と早急な対応が求められています。

(3) 運動課題として

公的、民間を問わず、福祉サービスは有料化、あるいは商品化されています。すなわち、すでに障害者は消費社会に深く取り込まれています。それに対して障害者を取り巻く環境は、消費者の権利というべき「多様な情報を得、選択も拒否もでき、また親も障害者の子供に遠慮しないで自由に言える」……には程遠い状況です。消費者問題を視野にいれた障害者運動を展開する時期に差しかかっています。また、その意味において、地域との連携の一環として消費者生活協同組合との連携は貴重であり、しかも独自の福祉政策と事業展開には大いに注目していきたいところです。

(4) 制度上の問題として

働く場や生活の場の問題では、既存法内施設の絶対数不足、障害種別毎の類別、また重度障害者への対応の希薄という状況にあって、障害者や家族の切実な願いを受け止め支えているのはそれぞれの無認可小規模施設です。にもかかわらず、助成の内容は、極めて乏しく九州においては全国比較からして、はるかに劣っています。特に鹿児島における小規模作業所の助成額は九州平均にも及ばず、交付方法についても未だ窓口一本方式がとられています。小規模生活施設については、助成制度さえありません。地域福祉、在宅福祉を推進する観点からも早急な制度改善や創設が望されます。また、私達もそのための要求を強めなければなりません。

(8) Pathological Study of Experimental Methylmercury Poisonings in Primates

Cheng-Mei Shaw

Neuropathology RJ-05

University of Washington, School of Medicine

Seattle, Washington 98195, U.S.A.

Acute and chronic intoxications of rhesus monkeys with methylmercury produced lesions in the central nervous system (CNS) with different distributions. Neuronal degeneration and astroglial proliferation predominated in the dentate nucleus, lateral geniculate nucleus, thalamus and pontine nuclei in 2 monkeys that received 2mg/kg/day for 17 and 18 days, whereas pseudolaminar necrosis and astroglial proliferation were observed in the cerebral cortex, maximally in the calcarine and insular regions, in 4 monkeys that received 0.5 to 0.8mg/kg/day for 3 to 8.5 months. Mercury concentrations in the CNS were much higher in the acutely intoxicated animals than in the chronically intoxicated animals, but the correlation between concentrations of mercury and the histologic destruction was not precise.

Additionally cerebrovascular lesions in experimental methylmercury encephalopathy and fetal types of methylmercury poisoning were discussed.

(9) ニワトリの Kit タンパク質と stem cell factor

家畜衛生試験場分子免疫研究室 櫻井 通陽

Stem cell factor (SCF) は、生殖細胞や免疫関連細胞の増殖に必須なサイトカインであり、Kit チロシンリン酸化酵素 (Kit) は SCF に対する細胞表面レセプターである。我々は、ニワトリにおける SCF および Kit の役割を調べるために第一歩として、ニワトリの SCF (chSCF) および Kit (chKit) の cDNA をクローニングし、塩基配列を決定した。さらに、これらの cDNA を用いて、組換え chSCF および chKit を大腸菌、動物細胞、あるいは昆虫細胞で発現させ、それらの生理活性について検討した。その結果、組換え chSCF が、*in vitro* 培養されたニワトリ背根神経節からの神経線維の伸展を顕著に増加させる活性を持つこと、動物細胞に発現した組換え chKit が chSCF の刺激に特異的に応答して活性化すること等を示した。

これらの結果は、chKit および chSCF が構造的にも機能の面においても哺乳類の Kit および SCF に類似しており、これらがニワトリにおいても生殖細胞や免疫関連細胞の発生に関与していることを示唆するものである。

(10) Bacterial resistances to toxic heavy metals

Simon Silver

Department of Microbiology and Immunology.

University of Illinois, College of Medicine, Chicago, IL. U.S.A.

Bacterial plasmids contain specific genes for resistances to toxic heavy metal ions including Ag^+ , AsO_2^- , AsO_4^{3-} , Cd^{2+} , CO^{2+} , CrO_4^{2-} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Sb^{3+} , and Zn^{2+} . Recent progress with plasmid copper-resistance systems in *Escherichia coli* and *Pseudomonas syringae* show a system of four gene products, an inner membrane protein, an outer membrane protein and two periplasmic Cu^{2+} -binding proteins. Synthesis of this system is governed by two regulatory proteins, homologous to other bacterial two-component regulatory systems. Chromosomally encoded Cu^{2+} P-type ATPases have recently been recognized in *Enterococcus hirae* and these are closely homologous to the bacterial cadmium efflux ATPase and the human copper-deficiency disease Menkes gene product. The Cd^{2+} -efflux ATPase of gram-positive bacteria is a large P-type ATPase, homologous to the muscle Ca^{2+} ATPase and the Na^+/K^+ ATPases of animals. The arsenic-resistance system of gram-negative bacteria functions as an oxyanion efflux ATPase for arsenite and presumably antimonite. However, the structure of the arsenic ATPase is fundamentally different from that of P-type ATPases. Newly studied cation efflux systems for Cd^{2+} , Zn^{2+} , and Co^{2+} or Co^{2+} and Ni^{2+} resistance lack ATPase motifs in their predicted polypeptide sequences. Therefore, not all plasmid-resistance systems that function through toxic ion efflux are ATPase. The first well-defined bacterial metallothionein was found in the *Cyanobacterium*

synechococcus. Bacterial metallothionein is encoded by the *smtA* gene and contains 56 amino acids, including nine cysteine residues. The synthesis of *Synechococcus* metallothionein is regulated by a repressor protein, the product of the adjacent but separately transcribed *smtB* gene.

(11) 自然界に存在する亜鉛含有コプロポルフィリン (Zincphyrin) の毒性学的特徴

日本たばこ産業(株)医薬総合研究所 安全性研究所 松本 一彦

従来、自然界に存在するポルフィリンの金属錯体は Fe、Mg、Cu、Co が結合したヘム、クロロフィル、ヘモシアニン、シアノコバラン酸が知られている。一方、他の金属錯体としては、Sn あるいは Zn を人工的にキレートさせて、先天的ポルフィリン血症の診断あるいは乳児の高ビリルビン血症の予防への応用が提案されている。最近、Gourley 並びに堀内らは meconium (胎便) の中に亜鉛コプロポルフィリンが存在することをみつけ、zinc coproporphyrin III は生体成分であることを報告した (Gourley, G. R ; Gastroenterology 99 : 1705, 1990. K. Horiuchi ; Clin. Chem. 37 : 1173, 1991)。鳥屋、松本らは放線菌の培養濾液から分離精製したポルフィリンが亜鉛をキレートしているコプロポルフィリンであることを発見し、それを Zincphyrin と名付けた (M. Toriya ; J. Antibiotics, 46 : 196, 1993)。

本物質はメタノール溶液中で 386nm, 406nm, 538nm, 575nm に吸収を持つ暗赤色の物質であり、通常の酸性水溶液あるいは中性、塩基性メタノール溶液下では亜鉛を含む吸収スペクトラムを示すが、酸性メタノール溶液下では亜鉛の離脱が認められ、典型的なポルフィリン環のジカチオン型を示した。さらに、この酸性メタノール溶液にアンモニアを加え、アンモニアメタノール下ではエチオ型の吸収スペクトラムを示した。

In vitro 試験では Zincphyrin はマウスリンパ性白血病 L5178Y 細胞と sarcoma-180 細胞に対し全く光殺傷効果を示さなかった。一方、sarcoma-180, B-16melanoma の担癌マウスに対し、Zincphyrin は 12.5mg/kg 腹腔内投与後、20 分間の光照射で強い腫瘍増殖抑制効果を認めた。また、マウスを用いた急性光毒性試験において、Zincphyrin は 100mg/kg 腹腔内投与 2 時間 3200 ルックス照射しても全く死亡は認められず、体重変化もみられなかった。一方、陽性対照薬として用いた atoporphyrin Derivative (HpD) は同様な操作で全例死亡した。

以上のように、亜鉛をキレートしているポルフィリンが自然界に存在し、かつ、胎児にのみ存在するということは、金属毒性学の見地から興味ある現象である。

(12) マウス始原生殖細胞、生殖原細胞の発生工学的利用

明治乳業ヘルスサイエンス発生生物 橋本光一郎

始原生殖細胞と生殖原細胞は生殖系列に属する細胞で、活発に増殖し、減数分裂を経て配偶子となる。これらを外来遺伝子導入のための細胞として利用するトランスジェニック動物作出法の哺乳類での確立を目指して、マウスを使った我々の試みについて紹介した。まず、雌の生殖細胞として卵原細胞を利用する方法については、胎齢12.5日胎仔卵巢を使い、これを一旦単細胞へ解離した後、旋回培養を行い作出した再凝集塊（再構成卵巣）を成熟した雌の卵巣を除去した部位に移植する“卵巣移植”の技術により、移植片由来の産仔を得ることに成功したことを述べた。雄の生殖細胞として精原細胞を使う技術として、マトリゲル包埋培養により再構成精細管や再凝集塊を作出し、成熟した雄の精巣へ移植する方法により、精原細胞を精子にまで分化させることに成功した。半数体の精細胞と卵子との電気融合による産仔作出の報告により、精原細胞を利用する技術も技術的には可能となった。

5. 合同ワークショップ

第10回水俣病に関する総合的研究班・国立水俣病研究センター合同ワークショップは「水銀の動態に関する研究」について、平成6年11月国立熊本病院において開催された。

合同ワークショッププログラム

水銀の動態に関する研究

座長 井村 伸正

- 1) 水環境中におけるSH化合物による金属水銀の酸化促進

国立水俣病研究センター基礎研究部 山元 恵

- 2) *Pseudomonas K-62*の水銀耐性遺伝子の構造と機能

摂南大学薬学部 清野 正子

座長 平山紀美子

- 3) α -Tocopherolによりメチル水銀による細胞傷害は抑制可能か?

国立水俣病研究センター臨床部 池上 真人

- 4) ラット小脳初代培養細胞を用いたメチル水銀の毒性発現機構の解析

国立環境研究所環境健康部 国本 学

座長 藤木 素士

- 5) 水銀化合物の体内挙動および毒性発現におけるグルタチオンの役割

東北大学薬学部 永沼 章

- 6) グルタチオン代謝に対するメチル水銀の影響

国立水俣病研究センター基礎研究部 安武 章

- 7) メチル水銀の生体内動態に対する食餌中のタンパク質および含硫アミノ酸レベルの影響

国立水俣病研究センター基礎研究部 足立 達美

座長 岡嶋 透

- 8) 急性無機水銀中毒2剖検例の病理学的、生化学的研究

国立水俣病研究センター主任研究企画官 衛藤 光明

- 9) 有機水銀の知的機能に及ぼす影響について

国立水俣病研究センター臨床部 若宮 純司

特別講演

有機水銀中毒症の細胞選択性：特に胎児、幼若動物における病変の発現機序をめぐる考察

新潟大学脳研究所 生田 房弘

6. 国際シンポジウム

International Workshop on Environmental Mercury Pollution and Its Health Effects in Amazon River Basin

国際シンポジウム「アマゾン河流域における水銀による環境汚染と健康影響」

上記の国際シンポジウムは、日伯科学技術協力協定に基づき、国立水俣病研究センター及びリオ・デ・ジャネイロ連邦大学が主として企画・運営にあたり、平成6年11月30日から12月2日に、リオ・デ・ジャネイロ市で開催された。なお、この国際シンポジウムでの講演の要約は proceedings として国立水俣病研究センターから刊行されている。

Agenda

November, 30

9 : 00 Registration

9 : 30 Welcome Remarks

Brazilian Authorities : University Rector, Director of Instituto de Biofisica

Carlos Chagas Filho (IBCCF) and Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq)

Japanese Consul General at Rio de Janeiro

Director General, Environmental Health Department, Environment Agency,
Japan

Chairman, Japanese Organizing Committee

Chairman, Brazilian Organizing Committee

10 : 00 Chairperson ; Dr. Kato, Dr. Pfeiffer

10 : 00 Keynote Address

Historical review and perspectives of studies on mercury pollution in Amazon,
Brazil.

Dr. Wolfgang C. Pfeiffer

10 : 30 COFFEE BREAK

Global Experience

11 : 00 Chairperson and Rapporteur ; Dr. Takizawa, Dr. Torres

Epidemiological investigation of mercury exposure and health effects in the Philippines.

Dr. Elma B. Torres

11 : 30 Occupational exposure to mercury in the gold mining – a case study from Indonesia –

Dr. Umar F. Achmadi

12 : 30 LUNCH

14 : 00 Chairperson and Rapporteur ; Dr. Eto, Dr. LesEnfants
 Gold mining and mercury contamination in Venezuela.
 Dr. Yves LesEnfants
14 : 30 A review of seventeen years of speculation and research on the role of mercury in the north of Colombia.
 Dr. Ricardo Alvarez Leon
15 : 00 Environmental impact study of gold mining in Nueva Esperanza (ARARAS), departamento de Pando, in the Madeira river Bolivian-Brazilian border.
 Dr. Jasto Q. Zapata
15 : 30 COFFEE BREAK

Brazilian Experience

16 : 00 Chairperson and Rapporteur ; Dr. Forsberg, Dr. Malm
 Fish and human hair as biomonitorers of Hg contamination on Tapajos, Madeira and Negro river basins, Amazon, Brazil.
 Dr. Olaf Malm
16 : 30 High levels of mercury in fish and human hair from the Rio Negro Basin (Brazilian Amazon) : natural background or anthropogenic contamination?
 Dr. Bruce R. Forsberg
17 : 00 Potential exposition to mercury in Alta Floresta, MT, a gold trade center in Amazon.
 Dr. Reinaldo C. Campos
20 : 00 WELCOME DINNER

December, 1

9 : 00 Chairperson and Rapporteur ; Dr. Cleary, Dr. Ramos
 The fate of mercury in a small-scale gold mining region of the "Pantanal Matogrossense" – Pocone-Brazil.
 Dr. Saulo Rodrigues
9 : 30 Atmospheric dispersion of mercury in remote areas of Amazonia : an environmental and toxicological issue to be investigated.
 Dr. Ramos
10 : 00 COFFEE BREAK
10 : 00 Chairperson and Rapporteur ; Dr. Wakamiya, Dr. Barbosa
 Mercury contamination in the Brazilian Amazon : an overview of epidemiological issues.
 Dr. David Cleary
11 : 00 Mercury contamination of the Amazonian populations-placental transfer results in Indians and riparians.
 Dr. Anronio C. Barbosa

11 : 30 LUNCH

Methodology of the Survey

13 : 00 A) EPIDEMIOLOGICAL DESIGN

Chairperson and Rapporteur ; Dr. Kinjo, Dr. Camara

Epidemiological assessment of the environmental pollution by mercury due to gold mining in the Amazon region.

Dr. Volnei de M. Camara

13 : 30 Methods for epidemiological survey on environmental pollution by mercury originating in gold mining activities.

Dr. Yoshihide Kinjo

14 : 00 General Discussion

14 : 15 COFFEE BREAK

14 : 45 B) EXPOSURE ASSESSMENT

Chairperson and Rapporteur ; Dr. Akagi, Dr. Guimaraes

A summary of data on net mercury methylation rates in sediment, water, soil and other samples from the Amazon region, obtained through radiochemical methods.

Dr. Jean R. Guimaraes

15 : 15 Exposure assessment-mercury in the atmosphere.

Dr. Yukio Takizawa

15 : 45 Toxicological properties and metabolism of mercury ; with an emphasis on a possible method for estimating residual amounts of mercury in the body.

Dr. Hiroshi Sato

16 : 15 Exposure assessment in environmental pollution—an example of organotin pollution—.

Dr. Haruno Okochi

16 : 45 Exposure Assessment

Dr. Hirokatsu Akagi

17 : 15 General Discussion

December, 2

9 : 00 C) EFFECT ASSESSMENT

Chairperson and Rapporteur : Dr. Arimura, Dr. Branches

Mercury exposure in Amazon ; clinical findings.

Dr. Fernando Branches

9 : 30 Effect assessment (1)

Dr. Kimiyoshi Arimura

10 : 00 Effect assessment (2)
 Dr. Junji Wakamiya

10 : 30 COFFEE BREAK

11 : 00 Effect assessment methodology—pathological view points—.
 Dr. Komyo Eto

11 : 30 General Discussion

12 : 00 LUNCH

13 : 00 Chairperson ; Dr. Pfeiffer, Dr. Malm
 Summary of session 1
 Summary of session 2
 Summary of session 3
 Summary of session 4
 Summary of session 5

14 : 00 Chairperson ; Dr. Sato, Dr. Camara
 Summary of session 6
 Summary of session 7
 Summary of session 8

15 : 00 Chairperson ; Dr. Takizawa, Dr. Guimaraes
 General Discussion

16 : 00 Closing Remarks
 Dr. Hiroo Kato, Dr. Wolfgang C. Pfeiffer

7. 所内研究発表会記録

- 平成 6 年 5 月 26 日 「水俣湾産カサゴのネコに及ぼす影響に関する研究」
衛藤 光明（主任研究企画官）
- 平成 6 年 6 月 29 日 「メチル水銀による選択的神経細胞死の機序について」
中村 昭範（臨床部理学診療科室）
- 平成 6 年 12 月 26 日 「海洋水銀汚染と微生物」
中村 邦彦（基礎研究部生理室長）
- 平成 7 年 2 月 13 日 「着床に関する話—“peri-implantation development”」
梶原 裕二（基礎研究部病理室主任研究員）
- 平成 7 年 3 月 24 日 「環境と人間 一疫学的な観点から一」
加藤 寛夫（所長）

8. 客員研究記録

- (1) 中村学園短期大学教授 谷口巳佐子
(基礎研究部 安武 章)
「培養肝細胞におけるグルタチオン代謝と解糖系酵素活性」
- (2) 鹿児島純心女子大学教授 藤崎 正
(臨床部 村尾 光治)
「メチル水銀による脳細胞障害のメカニズムについて」
- (3) 摂南大学薬学部衛生分析化学教授 芳生 秀光
(基礎研究部 山元 恵)
「水銀の環境内動態に関する研究」
- (4) 熊本大学薬学部教授 船越 崇行
(基礎研究部 足立 達美)
「水銀化合物の血液凝固に対する影響」
- (5) 九州大学農学部農芸化学教室教授 古川 謙介
(基礎研究部 中村 邦彦)
「水銀による環境汚染、特に海洋細菌への影響に関する研究」
- (6) 福山大学工学部食品工学科教授 外村 健三
(基礎研究部 中村 邦彦)
「バイオテクノロジーによる高濃度水銀のスクリーニング法に関する研究」
- (7) 産業医科大学産業生態化学研究所講師 Doosub James Jang
(疫学研究部 金城 芳秀)
「水俣病発生の社会経済学的要因に関する研究」
- (8) 農林水産省畜産試験場育種資源研究室主任研究員 内藤 充
(基礎研究部 桑名 貴)
「ウズラ (HL 系) 始原生殖細胞の凍結保存」
- (9) 筑波大学農林学系助教授 田島 淳史
(基礎研究部 桑名 貴)
「始原生殖細胞の凍結条件の検討」

- (10) 愛媛大学医学部生理学第一教室助教授 三谷 章
(疫学研究部 坂本 峰至)
「メチル水銀と脳細胞間隙中グルタミン酸について」
- (11) 熊本大学医療技術短期大学部教授 平山紀美子
(基礎研究部 安武 章)
「メチル水銀の生体内脱メチル化反応に関する研究」
- (12) 鹿児島大学理学部助教授 坂元 隼雄
(基礎研究部 山元 恵)
「水環境中の水銀の動態に関する研究」
- (13) 熊本大学医学部助教授 倉谷 滋
(基礎研究部 桑名 貴)
「鳥類胚の卵殻内微小手術技法」
- (14) 東京大学先端技術研究所助教授 溝淵 邦彦
(臨床部 若宮 純司)
「水俣病症状の客観的定量法の開発」

9. 共同研究記録

- (1) 鹿児島大学医学部第三内科医員 藤山 二郎
(臨床部 中村 昭範)
「メチル水銀による選択的神経毒性のメカニズム」
- (2) 中村学園短期大学副手 小松あかね
(基礎研究部 安武 章)
「培養肝細胞におけるメチル水銀による糖代謝の修飾」
- (3) 鹿児島大学医学部助手 安藤 哲夫
(疫学研究部 赤木 洋勝)
「環境モニタリングに関する研究」
- (4) 鹿児島大学理学部助手 富安 卓滋
(疫学研究部 赤木 洋勝)
「環境モニタリングに関する研究」
- (5) 鹿児島大学理学部院生 長野 紗子
(疫学研究部 赤木 洋勝)
「環境モニタリングに関する研究」
- (6) 国立環境研究所健康保健部保健指標研究室研究員 山根 一祐
(基礎研究部 中野 篤浩)
「メチル水銀の小脳初代培養細胞への影響」

地球環境研究総合推進費による招へい研究者の受け入れ

「水銀の有機化と生物濃縮に及ぼす環境要因の定量的解析」

リオ・デ・ジャネイロ連邦大学助教授 Jean Remy Davée Guimarães

平成7年1月24日～2月11日

(疫学研究部 赤木 洋勝)

10. 委員会報告

(1) 学術委員会

委員長 山元 恵
委 員 金城 芳秀 宮本 清香 松本美由紀
花木 成信

第10回水俣病に関する総合的研究班・国立水俣病研究センター合同ワークショップを平成6年11月2日に国立熊本病院にて開催した。所内セミナーでは、13名の講師の先生方に御講演を頂いた。また、所内の研究員が各自の研究を紹介する場としての所内研究発表会を5回開催した。

(2) 図書委員会

委員長 宮本謙一郎
委 員 桑名 貴 渡邊 正夫 松本 和也

本年度は、平成5年度購入雑誌の製本作業を実施した。また、次年度の雑誌の契約を行うために、現在購入している雑誌の見直しのアンケート調査、および今後の図書費の見直しについてのアンケート調査を実施し、その調査結果を部長会に答申した。また、平成5年度の年報を作成した。当センターにおける図書購入規定の草案を作成し、次年度成立を目指して検討してゆくこととした。また、製本雑誌の配架場所が狭小化している現在、配架場所の確保が緊急的課題であることを問題提起した。

(3) 機器整備委員会

委員長 足立 達美
委 員 中村 昭範 金城 芳秀 奥 克幸

本委員会は、年度当初に各部から提出された重要物品（50万円以上）の購入希望を、研究計画との関連性、要求理由、機器選定理由、緊急性、共用性、使用頻度、設置場所などを綿密に審査して、順位を決め、これを部長会に答申した。当委員会の答申に基づき本年度は、細胞内カルシウムイオン濃度解析システム、プラスミド自動分析装置、マイクロスライサー、両面型クリーンベンチ、シンチレーションサーベーメーター、一酸化窒素測定装置、ジェット式器具洗浄装置が購入された。

(4) 動物実験施設委員会

委員長 坂本 峰至
委 員 村尾 光治 桑名 貴 松本 和也

本年度の水俣病および水銀中毒の研究支援のための動物実験施設の運営は順調に行われた。使用された実験動物としては、ラット (Wistar) 796匹、マウス (C57BL) 430匹、マウス (ICR) 260匹に加えてコモンマーモセット 6 匹で、活発な研究活動が行われた。更に、コンベ棟のE室を鳥類実験用とし簡易ケージに入れられ、鳥類を用いての実験も開始される。中大動物棟におけるカニクイザルの飼育繁殖も順調で、現在の保有数は17頭である。また、SPF 実験棟ではラットを用いた長期微量曝露実験も継続して行われている。当施設における飼育管理等は(株)アニマルケアに委託のもとに良好なクリーンレベルが維持されている。

(5) 動物実験倫理安全委員会

委員長 衛藤 光明
委 員 村尾 光治 桑名 貴 坂本 峰至
松本 和也

本委員会は、平成6年4月に発足したものであり、当センター動物実験規程に基づき本年度申請39件につき審査した結果、全て動物実験の妥当性を認め実験を承認した。

(6) RI 実験施設運営委員会

委員長 池上 真人
委 員 山下 洋一 赤木 洋勝 安武 章

本委員会では、年度当初に各放射線業務従事者から提出された登録申請書および放射性同位元素使用計画書について審査を行い、さらにこれに基づき、教育訓練の一環として当研究センターにおける放射線障害予防規定およびその細則、ならびに放射性同位元素の安全取り扱いに関する講習会を実施した。その際使用される当研究センターの放射線障害予防規定およびその細則は実際の業務とそぐわない部分が生じていたため一部改訂作業を行い、これに基づいて、上述した教育訓練は実施された。また、日常のRI 使用施設内の汚染検査業務以外に、放射線業務従事者とともに施設内の清掃およびその後の汚染検査を定期的に行い、施設内の汚染防止につとめた。

(7) 水銀関連文献委員会

委員長 若宮 純司

委 員 梶原 裕二 山内 義雄 渡邊 正夫

国外文献765件、国内文献123件の情報を新たにデータベース化し、国内文献14,147件のデータベースの修正を行った。また、新規製本図書694件についてデータベースの修正を行った。さらに図書システムの修正を行い図書・相互貸借・申込手続きや検索方法、製本手続きについて簡素化を行った。今後、水銀関連文献に関する情報の収集とデータベース化を行うとともに文献を収集してシステムを充実させていきたいと考えている。

(8) 組換え DNA 実験安全管理委員会

委員長 中村 邦彦

委 員 中野 篤浩 山下 洋一 坂本 峰至

池上 真人

安全主任者 桑名 貴

本年度は、「組換え DNA 実験指針」および当研究センターの「組換え DNA 実験安全管理規制」にしたがって、P 1 レベルで21件の組換え DNA 実験が行われ、クローニングが行われた。

11. 国立水俣病研究センターの概要

1. 予 算

(当初予算 単位:千円)

区 分	2 年 度	3 年 度	4 年 度	5 年 度	6 年 度
運 営 費	(424,006) 428,579	(433,090) 441,212	(443,502) 449,094	(453,790) 466,444	(460,316) 488,018
人 件 費	(158,693) 158,693	(170,968) 170,968	(178,059) 178,857	(188,837) 189,428	(188,856) 203,818
事 務 处 理 費	(92,150) 93,573	(91,013) 94,672	(91,523) 94,705	(90,601) 95,564	(91,564) 96,850
試 験 研 究 費	(173,163) 176,313	(171,109) 175,572	(173,920) 178,532	(174,352) 181,452	(179,896) 187,350
施 設 整 備 費	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(95,917) 0	(0) 0

() 内は、補正後

2. 定 員

区 分	2 年 度	3 年 度	4 年 度	5 年 度	6 年 度
総 務 課	5	4	4	4	4
臨 床 部	10	10	10	10	10
基 礎 研 究 部	7	7	7	7	7
疫 学 研 究 部	6	6	6	6	6
計	28	27	27	27	27

3. 主要施設整備状況

施 設 名	面積(延べ)	備 考
本 館	3,497.14m ²	昭和53年3月竣工
小 動 物 実 驗 棟	196.98	〃
車 庫	35.94	〃
特 殊 ガス・プロパン 庫	20.32	〃
廃棄物焼却炉	15.00	〃
薬液処理機械室	21.56	〃
合併処理室	30.58	昭和56年3月竣工
特 殊 焚却炉	48.00	昭和59年2月竣工
S P F 動 物 実 驗 棟	146.38	昭和60年3月竣工
中 大 動 物 実 驗 棟	231.65	昭和61年11月竣工
R I 実 驗 棟	305.80	昭和63年3月竣工

4. 主要機器整備状況

- 平成6年度までに整備した機器のうち主なものは、次のとおりである。
- 水銀分析装置（杉山元医理器 MV 250R・253R）
 - 多軌道断層撮影装置（島津製作所 HL-31）
 - 直接撮影装置（島津製作所 ID 150G-2）
 - 多用途脳波計（三栄測器 IA-58）
 - モジュール式筋電計（三栄測器 MS-6）
 - 医用データ処理装置（三栄測器 7T-08）
 - 多用途生体電気計測装置（日本光電 RM-6000）
 - 脳波スキャナ（日本光電 MCE-1400）
 - 高速アミノ酸分析計（日製産業 835-50）
 - 高速液体クロマトグラフ（日製産業 635A-M）（ウォーターズ ACL/GPC 209D）
 - 二波長分光光度計（日製産業 557）
 - 炎光分光光度計（日製産業 MPF-4）
 - 分離用超遠心器（日製産業 80P-7）
 - 原子吸光分光光度計（島津製作所 AA640-13）
 - 分析電子顕微鏡（日本電子 JEM-200CX）
 - 超ミクロトーム（LKB-2088）
 - 電気泳動装置（LKB-2138）
 - 酸素反応速度測定装置（LKB-2086MK-11）
 - ガスクロマトグラフ質量分析計（日本電子 JMS-D300）
 - 細胞膜超微流動性測定装置（セントラル科学 MV-10）
 - サーモビューア（日本電子 JIG-MD）（日本電子 JTG-3300）
 - 上気動粘膜組織の分光解析装置（日製産業 RA-1500）
 - デジタルソナグラフ（KAY-7800）
 - 歩行運動自動解析装置（アニマ）
 - 電子スピニ共鳴装置（日本電子 JES-FEIXG）
 - 行動科学研究装置（BRS/LVE）
 - コンピューター（FACOM M150F）
 - カテコールアミンアナライザー（BASLC 340DE）
 - 誘発反応測定装置（AHSJ CA5200-2P）
 - プラズマ発光分光分析装置（SMI スペクトラスパンⅢ B型）
 - オートシッパ分光光度計（日立 U-1080形）
 - プリアンプ内蔵圧電型加速度計（TEAC-505）
 - 走査型電子顕微鏡（日本電子 JSM-T300）及びクライオユニット（LG3CRU）
 - 万能倒立顕微鏡（ニコン TMD-2）
 - 動物用X線装置（ソフロン）
 - 電動マニピュレーター（ライツ）
 - シグナルプロセッサー（日本電気三栄）
 - 卓上型分離用超遠心器（米国ベックマン TL-100）
 - 水銀測定専用装置（日本インスツルメント）

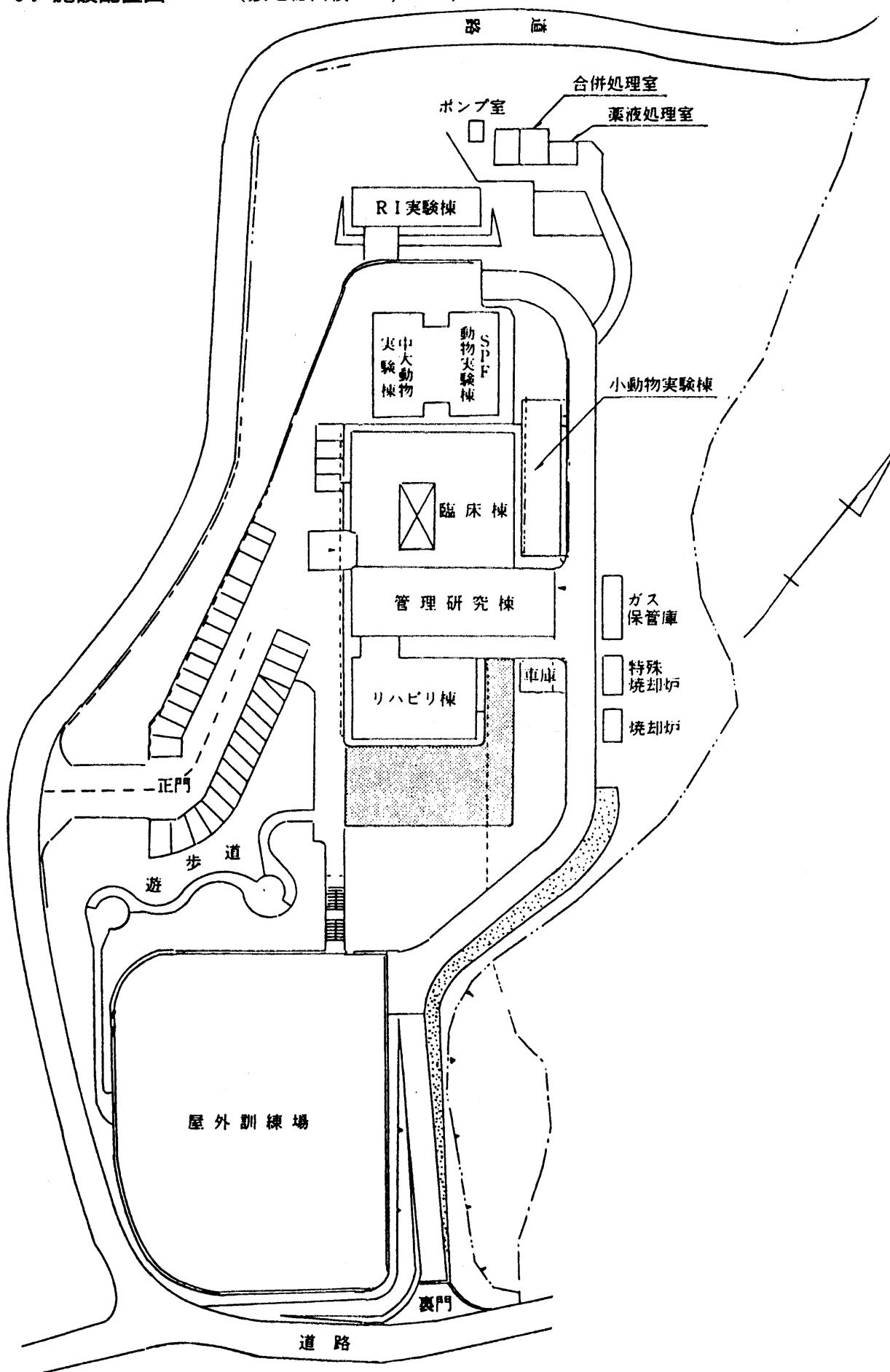
- 回転ミクロトーム（ケンブリッジ）
- カテコールアミン分析装置（ウォーターズ）
- マイクロプレッシャシステム（WPI社）
- ガスクロマトグラフ（柳本製作所）
- 空気圧平式電子眼圧計（アルコン PTG）
- マイクロインジェクションポンプ（アステック CAM/100）
- マルチガスインキュベーター（フォーマサイエンティフィック MIP/3159）
- 冷却遠心分離器（アロカ NC/107S）
- プロテインシステム（ミリポア W650）
- 原子吸光分析装置（パーキンエルマー ゼーマン5100型）
- 実験動物行動解析装置（室町機械 BTA-2型）
- RI フローディテクタシステム（ベックマン）
- 全自動スーパードライシステム（京都第一科学）
- マイコン心電計（フクダ電子 FCP-4301）
- 総水銀測定装置（パスコ HG-3000）
- ラジオクロマナイザー（アロカ JTC-600）
- 全自動洗浄器（仏国ランサー 1300UP）
- 炭酸ガスレーザーメス装置（日本赤外線工業 IR101）
- 高速冷却遠心機（ベックマン J2-MI）
- 全自動高速電気泳動解析システム（ファルマシア）
- マイクロプレートリーダー（モレキュラーデバイス M-Tmax）
- 微量高速冷却遠心機（トミー精工 MRX-150）
- 小型冷却遠心機（国産遠心機 H-500R）
- 水銀検出装置（日本インスツルメンツ MD-A）
- ガスクロマトグラフ（柳本商事）
- 炭酸ガス培養器（タバイエスペック BNA-111）
- サル用オープンフィールド測定システム（ニューロサイエンス）
- プログラムテンプ kontrollシステム（アステック PC-700）
- 3連自動ビューレット（マイクロニクス BX-1）
- 繁殖用ケージ一式（トキワ科学器械 TD-113）
- 東芝自動分析装置一式（東芝 TBA-20FR）
- 小型培養装置（丸菱バイオエンジ MDL5005L）
- マイクロウォシャーオートⅡ（三光純薬(株) SJ109-80）
- 半自動水銀分析装置（三双製作所 HG-3500）
- 全自動水銀分析システム（三双製作所 HG-10A）
- 細胞マーキングシステム一式（キャノン販売(株)）
- 細胞内カルシウムイオン濃度解析システム（株）フルサワラボアプライアンス
- プラスミド自動分離装置（倉敷紡績(株)）
- マイクロスライサー（堂阪イーエム(株)）
- 両面型クリーンベンチ（岩城硝子(株)）
- 一酸化窒素測定装置（株）インターメディカル
- ジェット式器具洗浄器（三洋電機メディカシステム(株)）

5. 図書および文献等の整備状況

当図書室は、平成7年3月末現在、単行本2,415冊、和雑誌161種類、洋雑誌132種類、各種抄録誌ほか、1930年以降の国内及び国外の有機水銀関連文献集を蔵している。また、必要な情報が迅速に入手できるように最新の情報検索システムとして、JOIS、DIALOG、current contentsを導入し、情報検索の充実を図っている。

6. 施設配置図

(敷地総面積 22,684m²)



附1. 人事異動

年月日	新職名	氏名	異動事由	備考
6. 4. 1	臨床部長	衛藤光明	転任	国立予防衛生研究所安全性研究部一般毒性室長
〃	研究企画官	二塚信	併任	熊本大学教授医学部
〃	研究企画官	納光弘	〃	鹿児島大学教授医学部
〃	臨床部理学診療科室長	有村公良	〃	鹿児島大学助教授医学部
〃	臨床部眼科室研究員	古吉直彦	〃	熊本大学助手医学部
〃	研究企画官	藤木素士	委嘱	熊本県環境センター館長
〃	臨床部耳鼻咽喉科室研究員	神崎順徳	〃	山鹿市立病院診療部耳鼻咽喉科長
〃	臨床部理学診療科室理学療法士	深水英俊	〃	湯の児病院理学診療科副療法士長
6. 4. 15	国立南九州中央病院事務部庶務課庶務班庶務係長	蜂須賀正	転任	総務課庶務係長
〃	総務課庶務係長	花木成信	〃	国立長崎中央病院事務部医事課医事班外来係長
6. 6. 30	鴨池病院医師	中村昭範	退職	臨床部理学診療科医師
6. 7. 16	九州財務局理財部検査課金融証券検査官	奥克幸	転任	総務課経理係長
〃	総務課経理係長	吉川清文	〃	九州財務局鹿児島財務事務所総務課経理係長
7. 1. 1	国立がんセンター研究所がん情報研究部主任研究官	金城芳秀	出向	疫学部調査室主任研究員
7. 3. 31		加藤寛夫	定年退職	所長

附 2. 主な来訪者 (敬称は略させて頂きました)

平成 6 年 4 月	熊本県水俣病検診センター所長 水俣市助役 熊本県環境公害部長	濱崎 俊郎 他 2 名 有村 善郎 永野 義久 他 5 名
5 月	九州財務局長	和田 恒夫
7 月	国連地域開発センター 地域開発計画技術・管理研修	ルヤント マ (インドネシア) 他 21 名
8 月	JICA 「産業環境対策集団研修コース」 JICA 「産業排水処理技術集団研修コース」	リゲン モ (中国) 他 9 名 J.M. ジャンゴス (アルゼンチン) 他 11 名
10月	総理府公害等調整委員会委員長 JICA 「生活排水対策集団研修コース」	西山 俊彦 他 1 名 J. ジュワオ (ブラジル) 他 8 名
11月	JICA 「公衆衛生及び環境汚染分析技術者コース」 JICA 集団研修 「環境政策コース」 社団法人科学技術国際交流センター参事役 JICA 「産業医学集団研修コース」	M.J.C. アンカリエ (ボリビア) 他 6 名 C.P. プレビス (チリ) 他 8 名 三田 和夫 D.P. リマ (ブラジル) 他 11 名
12月	財団法人北九州国際技術協力協会・ 韓国中堅中小企業集団研修コース JICA パレスチナ支援 「汚染処理コース」	金 鎔淇 (韓国) 他 13 名 H.W. スレイビ (パレスチナ) 他 12 名
平成 7 年 2 月	JICA 第 3 回 「ブラジル特設環境保全 (廃棄物処理)」集団研修コース JICA 第 2 回 東欧支援 「環境保全-産業環境対策コース」 JICA ブラジル国別特設環境保全 「大気保全」「水質保全」研修コース	A.C.A. ベッサ (ブラジル) 他 9 名 N. カタリン (ハンガリー) 他 10 名 A.J.D. クロブ (ブラジル) 他 16 名